



Evaluation of oxidative stress state in patients with Renal failure

Jassim Mohammed Ali¹, Dr. Rafah Razooq Hammed², Dr. Abdullah Adil Raof³

Department of chemistry-College of Education/ University of samara¹

Department of chemistry-College of Education/ University of samara²

College of Medicine / University of Kirkuk³

Rafaraz73@yhoo.com²jassimarm.2015@gmail.com¹dr.abdulahkopprulu@gmail.com³

Abstract

This study aimed to evaluate the oxidative stress state in patients with renal failure

by measurement of some biochemical parameters, on the sera of 56 healthy people (males and females) (Group 1) G1 as a control group, and the sera of 85 Patients (males and females) with renal failure (Group 2) G2 attended to (The artificial kidney unit) of Kirkuk general hospital whom are diagnosed by specialist doctors. The results showed a significant increase in the level of urea, creatinine and malondialdehyde for patients with renal failure as compared with the control group while the levels of Glutathione peroxidase, Catalase and glutathione showed a significant decrease for patients with renal failure, compared with the control group while the level of ceruloplasmin, and peroxynitrite was not recorded significant differences.

Key words: Renal failure, Oxidative stress, antioxidants, malondialdehyde

تقييم حالة الاجهاد التاكسدي لدى المرضى المصابين بالفشل الكلوي

جاسم محمد علي^١، أ.د. رفاه رزق حميد^٢، م.د. عبدالله عادل رؤوف^٣

قسم الكيمياء/كلية التربية/جامعة سامراء ، قسم الكيمياء/كلية التربية/جامعة سامراء ، كلية الطب/جامعة كركوك

Rafaraz73@yhoo.com³jassimarm.2015@gmail.com²dr.abdulahkoprulu@gmail.com¹

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة الى تقييم حالة الاجهاد التاكسدي لدى المرضى المصابين بالفشل الكلوي وذلك من خلال قياس بعض المتغيرات الكيموحياتية لمصل دم 56 عينة من اشخاص اصحاء (ذكوراً واناثاً) (مجموعة 1) G1 كمجموعة سيطرة ، ومصل دم (85) عينة لأشخاص مصابين بالفشل الكلوي (ذكوراً واناثاً) في وحدة الكلية الصناعية التابعة الى مستشفى كركوك العام ، والمشخصين من الأطباء المختصين (مجموعة 2) G2 وأظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في مستوى اليوريا والكرياتنين والمالون ثنائي الالديهيد للأشخاص المصابين بالفشل الكلوي عند مقارنتهما بمجموعة السيطرة بينما أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً في مستوى فعالية انزيم الكلوتاثيون بيروكسيداز والكتاليز والكلوتاثيون للأشخاص المصابين بالفشل الكلوي عند مقارنتهما بمجموعة السيطرة في حين لم تسجل فروقات معنوية في مستوى البيروكسي نترت والسيروبلازمين.

الكلمات المفتاحية:- الفشل الكلوي، الاجهاد التاكسدي، مضادات الاكسدة، المالون ثنائي الالديهيد

١- المقدمة (Introduction)

يعرف الفشل الكلوي بأنه نقص دائم ومستمر وتدهور في وظائف الكلية [1]، وأن هذا النقص يؤدي الى اختلال عام في جسم الانسان ، وذلك بسبب تراكم الفضلات النيتروجينية ، والمواد الضارة التي تنتج من التفاعلات الأيضية ، لذا فقد تتأثر وظائف الكلى الأخرى والمتضمنة تنظيم السوائل والالكتروليتات [2]، وبالتالي فإنَّ النقص في وظائف الكلية يؤدي الى خلل في جميع وظائف الكلية سواء كانت وظيفة اخراجية أو تنظيمية أو هرمونية [1] إذ يحصل تدمير للوحدات الكلوية (النفرونات)، وانخفاض مستمر في معدل الترشيح الكبيبي (Glomerular Filtration rate (GFR)

والسعة الافرازية ، وإعادة الامتصاص وهذا يؤدي إلى متلازمة اليوريميا [2,3] Uremic syndrome

مما يؤدي إلى اضطراب في فسلجة الجسم وبالتالي تؤثر على توازن الماء والمعادن (الصوديوم ، والبوتاسيوم، والكلوريد، والكالسيوم، والفسفور، والمغنيسيوم) وكذلك خلل في طرح الفضلات النيتروجينية السامة [5] وان الفشل الكلوي في بداية مراحلها يؤثر على ملايين الناس ويرتبط بمعززة معدل الوفيات وطول الإقامة في المستشفيات ويسمى بالفشل الكلوي الحاد، Acute Renal Failure قد يؤدي الى خطر مستقبلي على المريض من خلال التحول إلى النوع الثاني من المرض وهو الفشل الكلوي المزمن المزمن [6] Chronic Renal Failure وعادة يتم اللجوء الى عملية الغسل حينما تضعف وظيفة الكليتين فقد اثبت طبيياً أنه كلما كان البدء بالديليزة في الوقت المناسب وبكفاءة تكون فرصة الاستجابة والتحسن أفضل إذ ان عملية غسيل الكلى وزرعها تعد طرائق فعالة ولكنها مكلفة من الناحية المادية [8,9] ويستخدم الغسل في الحالات الحادة من القصور الكلوي الحاد حتى تحسن وظيفة الكلية ، وإنَّ المريض المصاب بالقصور الكلوي المزمن يعالج بالديليزة الدموية بصورة مستمرة بانتظار عملية غرس او زرع الكلية إذ إنَّ زرع الكلى هو العلاج الأمثل للمرضى حينما يصلو الى الفشل الكلوي بمراحله الأخيرة [7] وبالامكان تشخيص العجز الكلوي المزمن من العلامات السريرية ويتم التأكد منه بقياس تراكيز اليوريا والكرياتينين في الدم التي تكون عادة مرتفعة [4] كما إنَّ الضرر التأكسدي للجزيئات البايولوجية كالبروتينات والنيوكليوتيدات Nucleotides والبروتينات الدهنية Lipiprotein يمكن أن تترافق مع كثير من الامراض [10] ومن أهم الأعضاء المتضررة بسبب الاجهاد التأكسدي هي الكلية ، فقد تم توثيق علاقة وثيقة بين زيادة مستويات علامات الأوكسدة والامراض التي تصيب الكلية [11,12] إذ وجد زيادة في مستوى مؤشرات الاجهاد التأكسدي وبمستويات عالية في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي [13] إذ يلعب العامل الوظيفي دور حاسم مسببا الكثير من التعقيدات [14] ومن أبرز أنواع المواد المسببة للاجهاد التأكسدي التي تتفاعل بشدة

هو المألون ثنائي الالديهيد الذي يمكن من خلال قياس مستواه في مصل الدم معرفة مدى الإجهاد التأكسدي في خلايا الكائن الحي [15] ، إذ إن عملية التفاعل بين الحوامض الدهنية والجذور الحرة تسمى بعملية التزنخ أو بيروكسدة الدهون الذي هو اصطلاح عام يطلق على الدهون او الزيوت التي تغيرت صفاتها الكيميائية والفيزيائية وتغير طعمها ورائحتها وذلك نتيجة التحلل الذي يحصل لها [16] حيث يعد تركيز MDA مؤشراً جيداً لحدوث عملية بيروكسدة الدهون ودليلاً حيويّاً على بعض الامراض [17] كما أنّ جذر البيروكسي نتريت لا يقل اهمية عن المألون ثنائي الالديهيد ، إذ يعمل على تلف مجموعة واسعة من الجزيئات في الخلايا [15] ومع زيادة التعرض للجذور الحرة التي تمتاز بكونها جزيئات تمتلك واحداً أو أكثر من الإلكترونات المفردة في مداراتها الخارجية وبسبب وجود الالكترن المنفرد في غلافها الخارجي تكون الجذور الحرة ذات فعالية عالية أكثر من غيرها إذ تتمكن من التفاعل بسرعة مع أية جزيئة، أو مع أي جذر حر آخر [18] لمضادات الأكسدة اهمية كبيرة مع زيادة الاجهاد التاكسدي [19] والتي هي عبارة عن نظام دفاعي ضد الإجهاد التأكسدي الذي تسببه الجذور الحرة لغرض حماية خلايا الجسم [20] ويمكن أن توجد مضادات الأكسدة داخل جسم الكائن الحي على صورتين احدهما مضادات اكسدة انزيمية [21] ومن اهمها الكلوتاثايون بيروكسيديز ، والسوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) Superoxide dismutase ، والكتاليز (CAT) Catalase والكلوتاثايون ريدكتاز (GRd) Glutathione reductase ، و كلوتاثايون S-ترانسفيراز -S Glutathione transferase (GST) [22] والآخرى مضادات اكسدة غير انزيمية ومن اهمها الكلوتاثايون Glutathione ، السيرولوبلازمين Ceruloplasmin ، الالبومين Albumin ، حوامض اليوريك Uric acid ، البليروبين bilirubin ، ميلاتونين melatonin و البروتينات المرتبطة بالمعادن مثل بروتينات الحديد التي تعمل كمضادات أكسدة واقية [23] وإن مستوى مضادات الأكسدة يمكن أن يتغير تبعاً للحالة المرضية إذ تنخفض مستوياته في الامراض المصاحبة لزيادة عملية الأكسدة [24] وإن معدل انتشار العجز الكلوي المزمن لايزال بارتفاع مستمر مما يشكل خطراً على مستوى العالم في زيادة الوفيات بسبب هذا المرض [25] ، وأشارت دراسات متعددة على مستوى الصين عام ٢٠١٢ و 2013 أنّ معدل انتشار مرضى الكلى المزمن بلغت نسبته 10.8% أي تقريباً 119.5 مليون شخص مصاب بالمرض، [26-28] . وان الدراسات الخاصة بالفشل الكلوي وعلاقتها بالاجهاد التاكسدي لاتتناسب ومدى الانتشار الواسع لهذا المرض لذلك اجتذب دور الاجهاد التأكسدي في الامراض الكلوية اهتمام الباحثين ومحاولتهم لوضع استراتيجيات وقائية للحد من خطره [29] ولذلك هدفت هذه الدراسة الى تقييم حالة الاجهاد التاكسدي للمرضى المصابين بالفشل الكلوي

٢- طرق العمل (Methods)

جمعت 85 عينة دم لأشخاص مصابون بالفشل الكلوي تتراوح أعمارهم بين (30-60) سنة (48 ذكور و 37 اناث) ، من وحدة الكلية الصناعية التابعة الى مستشفى كركوك العام و 56 عينة لأشخاص اصحاء كمجموعة سيطرة وتراوحت أعمارهم بين(30-60) سنة (٣١ ذكوراً و ٢٥ اناثاً) وتم سحب (8 سم³) من الدم الوريدي ، ووضعت في انابيب بلاستيكية Plain tubes ذات غطاء محكم وخالي من المادة المضادة للتخثر، وتركت الانابيب بدرجة حرارة الغرفة (25 درجة مئوية) الى ان تم التخثر وتم وضعها في جهاز الطرد المركزي لمدة 10 دقائق وعلى سرعة 3000 (دورة/ دقيقة) فصل المصل بواسطة الماصة الدقيقة Micropipette ووضعت في انابيب نظيفة ومعقمة وحفظت في حالة التجميد عند درجة حرارة (C -٢٠٠) لحين القيام باجراء الفحوصات قيد الدراسة التالية:

تم قياس تركيز اليوريا والكرياتينين في مصل الدم وذلك عن طريق استعمال العدة الجاهزة Kit المجهزة من شركة (Biomagheb-Tunes) بالطريقة الإنزيمية اللونية Enzymatic colorimetric method واستعملت طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتيورك Thiobarbituric acid -TBA المحورة المعتمدة من قبل الباحثين (Guidet&Shah)[30]

لتقدير تركيز المألون ثنائي الالديهيد في مصل الدم واستعملت الطريقة المحورة من قبل (Al-Zamely وجماعته) [31] لتقدير تركيز جذر بيروكسي نتريت . اما انزيمات الكلوتاثيون بيروكسيديز والكتاليز فتم تقدير فعاليتها حسب الطريقة الموصوفة من قبل (Green and Hill) [32] و (Abi) [33] على التوالي وقدر الكلوتاثيون المختزل حسب الطريقة المحورة من قبل [34] Sedlak and lindsay اما السيرو بلازمين فتم قياس فعاليته بالاعتماد على طريقة [35] (Sunderman) .

٣- التحليل الاحصائي (Statistical analysis)

حللت النتائج إحصائياً باستعمال البرنامج الاحصائي (SPSS) version 22.1 (وتم استخدام اختبار دانكن متعدد الحدود Duncun's Multiple Range test للمقارنة بين المجاميع لتحليل نتائج المرضى والأصحاء عند تقسيمهم بحسب الجنس وإجراء المقارنات بينهم ، وتم رسم الأشكال البيانية باستخدام برنامج أكسل (2013) [36].

4-النتائج والمناقشة (Results and Desiccation)

اظهرت النتائج المبينة في الجدول (1) أن مستوى يوريا مصل الدم ارتفع معنوياً عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.01$) في امصال دم المرضى المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالأصحاء كعينة ضابطة.

جدول (1): المتوسط \pm الانحراف المعياري لمستويات اليوريا والكرياتنين ومؤشرات الجهد التأكسدي في امصال دم العينات قيد الدراسة

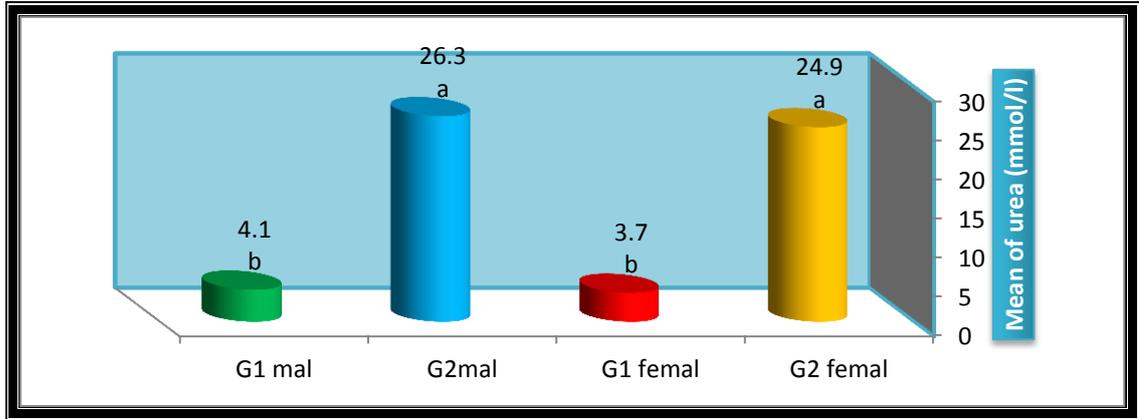
Parameters	Mean \pm S.D. Control (G1)	Mean \pm S.D. Patients (G2)	P \leq
Urea (mmol/l)	3.88 \pm 0.95	25.5 \pm 7.78	0.01
Creatinin (μ m/L)	49.46 \pm 16.29	765.75 \pm 225.14	0.01
MDA (μ m/L)	1.42 \pm 0.49	6.74 \pm 2.93	0.01
Peroxy nitrite (μ m/L)	28.1 \pm 6.21	43.2 \pm 9.63	N.S
GPX U/L	3.64 \pm 1.2 3	1.23 \pm 0.44	0.05
Catalase (K/ml)	0.055 \pm 0.0149	0.028 \pm 0.0098	0.05
GSH (μ mol/L)	14.84 \pm 2.54	1.54 \pm 0.76	0.05
Ceruplasmin(gm/L)	0.54 \pm 0.108	0.345 \pm 0.112	N.S

وهذا يتفق مع العديد من الدراسات السابقة التي اظهرت ارتفاعا معنويا في مستوى اليوريا لمرضى الفشل الكلوي مقارنة بالاصحاء ومن اهم هذه الدراسات هي [37,38] ويعود سبب الارتفاع الى أن مرض الفشل الكلوي يؤدي الى قلة طرح اليوريا إذإنها المادة النتروجينية الأساسية الناتجة من المخلفات الايضية التي تتكون وتطرح عن طريق البول خارجاً مما يؤدي الى تجمعها وتراكمها في الدم وبالتالي سترتفع مستوياتها [39] واطهرت النتائج في الجدول (2) عدم وجود فروقات معنوية في مستوى اليوريا بين الذكور والاناث للأشخاص الاصحاء والمرضى

الجدول (2) :- متوسط \pm الانحراف المعياري لمستويات اليوريا والكرياتينين للعينات قيد الدراسة عند تقسيمها حسب الجنس

Parameters	Mean \pm S.D/ Male			Mean \pm S.D/ Female		
	Control (G1)	Patients (G2)	P >	Control (G1)	Patients (G2)	P >
Urea (mmol/l)	4.1 \pm 0.98	26.3 \pm 8.25	0.01	3.7 \pm 0.87	24.9 \pm 7.52	0.01
Creatinin (μ m/L)	48.6 \pm 17.7	800.1 \pm 239.8	0.01	50.22 \pm 14.7	731.2 \pm 234.8	0.01
MDA (μ m/L)	1.51 \pm 0.52	6.89 \pm 2.67	0.01	1.27 \pm 0.377	6.51 \pm 2.4 2	0.01
Peroxynitrite(μ m/L)	27.42 \pm 7.32	46.34 \pm 10.05	0.05	28.61 \pm 4.9	45.44 \pm 11.5	0.05
GPX U/L	3.33 \pm 1.12	0.96 \pm 0.22	0.05	4.09 \pm 1.15	1.12 \pm 0.49	0.05
Catalase K/ml	0.057 \pm 0.013	0.03 \pm 0.011	0.05	0.052 \pm 0.013	0.027 \pm 0.0069	0.05
GSH (μ m/L)	13.9 \pm 3.01	1.33 \pm 0.59	0.05	15.9 \pm 3.31	1.69 \pm 0.88	0.05
Ceruplasmin(gm/L)	0.52 \pm 0.104	0.33 \pm 0.08	0.05	0.531 \pm 0.12	0.35 \pm 0.07	0.05

كما موضح في الشكل (1) حيث لم يكن للجنس تأثير على مستوى اليوريا وهذا يتوافق مع ما توصل اليه [40](Kadhim) الذي أوضح بعدم وجود اختلافات معنوية لمستويات اليوريا للمصابين بمرض الفشل الكلوي بين الجنسين (الذكور والاناث).

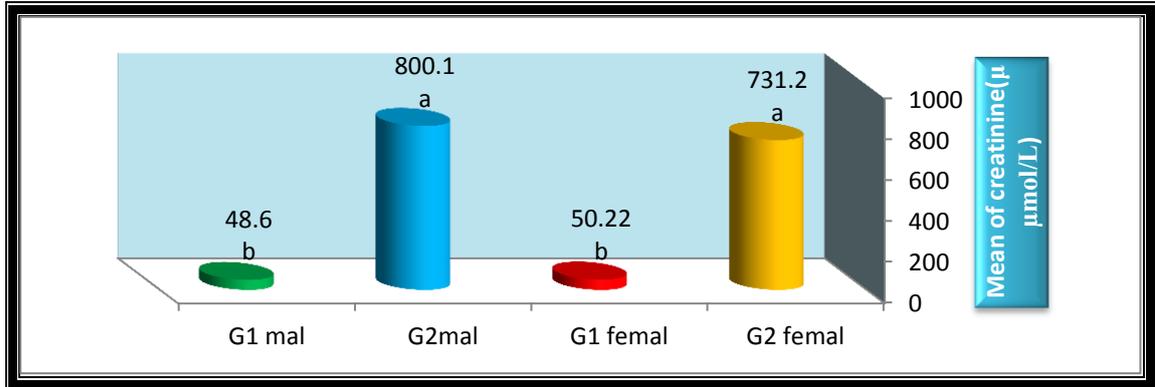


*الاحرف المتشابهة تدل على عدم وجود فروقات معنوية

**الاحرف المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية

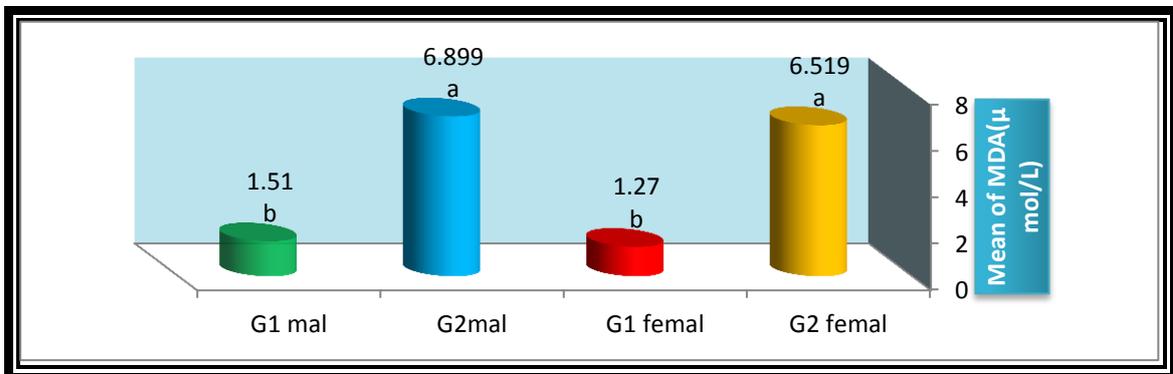
الشكل (1):- يوضح مستوى اليوريا (ملي مول /لتر) في أمصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء). موزعة بحسب الجنس

كذلك يظهر الجدول (1) أن مستوى الكرياتينين قد ارتفع معنويا ($p \leq 0.01$) في امصال دم المرضى المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة وهذا يتفق مع ما جاء به (عارف وخورشيد) [41] وأن سبب ارتفاع الكرياتينين يعود الى كونه مركباً يتكون بوساطة عمليات ايضية ، ثم يطرح إلى البول في الحالة الطبيعية ولكن في حالة الفشل الكلوي سوف يحصل خلل في الكلية يجعلها غير قادرة على الترشيح وطرح الفضلات مما يؤدي إلى ارتفاع كميته في الدم ،فضلاً عن ذلك فإن مرضى الفشل الكلوي لديهم قيمة منخفضة لمعدل الترشيح الكبيبي GFR، وإن تركيز الكرياتينين يتناسب عكسياً معه إذ إن أي انخفاض ولو كان يسيراً سيؤدي إلى ارتفاع تركيز الكرياتينين في مصل الدم [42] و الجدول (2) يوضح أن الكرياتينين يرتفع في الذكور والاناث معنويا $p \leq 0.01$ لمجموعة المرضى مقارنة بالاصحاء وعدم وجود فروقات معنوية بين الذكور والاناث في امصال دم الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي وكذلك الاصحاء كما في الشكل (2)، وهذه النتيجة مخالفة لما توصل إليه [40] (Kadhim) إذ بين أن هناك فرقا معنويا لمستويات الكرياتينين بين الذكور والاناث المصابين بالفشل الكلوي، فسر السبب الى وجود الكتلة العضلية للذكور مقارنة بالاناث، ويعود سبب ارتفاع مستويات الكرياتينين في الذكور والاناث كون المرضى الخاضعين للدراسة هم بمراحل متقدمة من الفشل الكلوي لذلك فان عملية طرح الكرياتينين عن طريق البول صعبة جدا وبذلك يتراكم بكميات كبيرة



الشكل (2):- متوسط مستوى الكرياتينين (مايكرومول/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

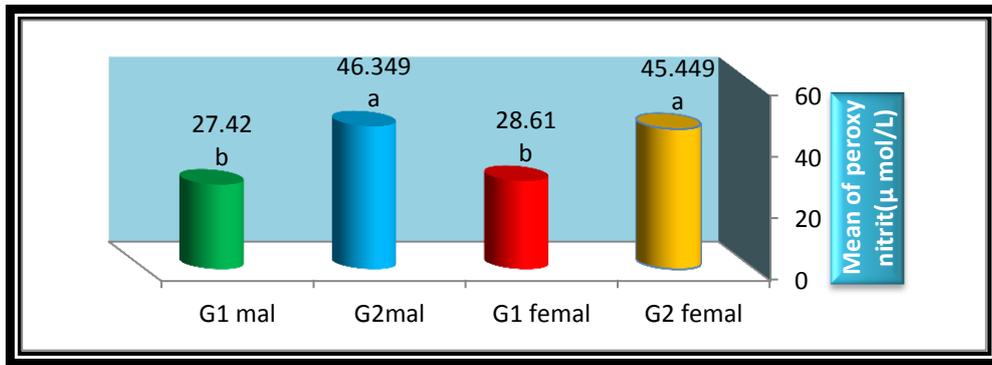
كذلك يظهر الجدول (1) أن مستوى MDA يرتفع معنوياً ($p \leq 0.001$) في امصال دم الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالاشخاص الاصحاء كمجموعة ضابطة, وهذه النتائج تتوافق مع ماتوصل له (Kadhum) [43] وأن سبب الارتفاع يعزى الى الحالة المرضية نفسها إذ إن مرضى العجز الكلوي يعانون من حالة الإجهاد التأكسدي التي تؤدي الى تدمير المكونات الخلوية بفعل الجذور الحرة والاصناف الفعالة للاوكسجين ROS نتيجة زيادة تركيزها في الجسم وانخفاض كفاءة النظام المانع للاكسدة [44]. كما ان الجدول (2) يوضح أن مستوى المالون ثنائي الايديهايد يرتفع معنوياً ($p \leq 0.001$) في امصال دم الذكور والاناث لمجموعة المرضى عن مجموعة الاصحاء في حين لم تسجل فروقات معنوية في مستوى MDA بين مرضى الذكور ومرضى الاناث وكذلك الاصحاء وكما في الشكل (3).



الشكل (3):- متوسط مستوى المالون ثنائي الايديهايد (مايكرومول/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

وبالنظر الى الجدول رقم (1) يلاحظ عدم وجود فروقات معنوية في مستوى البيروكسي نترت بين المجاميع قيد الدراسة على الرغم من ظهور ارتفاع هام في مستوى البيروكسي نترت في امصال دم مجموعة المرضى المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمستواه في امصال دم الاصحاء وهذا يتفق مع نتائج (Al-Abachi وجماعته) [45]، كذلك اوضح جدول (2) أن مستوى البيروكسي نترت قد ارتفع معنوياً ($p \leq 0.005$) في امصال دم مجموعة المرضى من الذكور مقارنة بالاصحاء

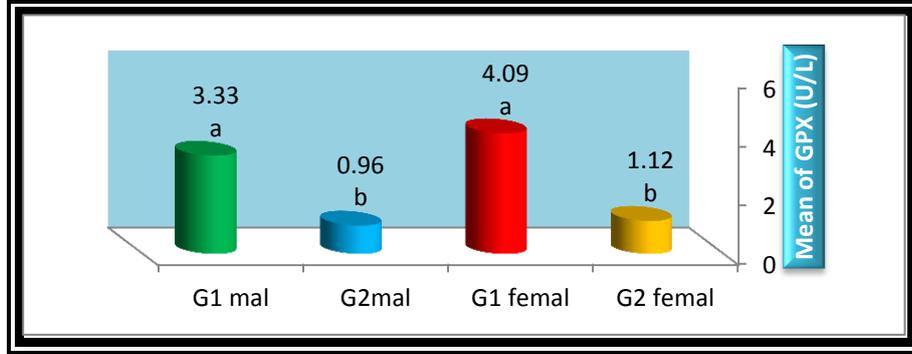
الذكور كعينة ضابطة ، وكذلك ظهر نفس الفرق المعنوي في امصال دم الاناث المريضات مقارنة بالعينة الضابطة من الاناث في حين لم تظهر فروقات معنوية في مستوى البيروكسي نترت بين الذكور والاناث في مجموعتي المرضى والسيطرة و كما في الشكل (4).



الشكل (4):- متوسط مستوى بيروكسي نترت (مايكرومول/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

وإن سبب ارتفاع تركيز البيروكسي نترت $\cdot\text{ONOO}$ ارتفاعا معنوياً الى الإجهاد التأكسدي الناجم عنه تولد جذر الاوكسجين الحر الذي يبقى نشطا ويبحث عن الكترولون مفرد لكي يرتبط معه ويستقر فيؤدي الى ارتباط جذر الاوكسجين المفرد مع اوكسيد النترتكونا جذر البيروكسي نترت $\cdot\text{ONOO}$ فيبلازما الدم وتزداد نسبته في العضلات الهيكلية المعرضة للتلف التاكسي [46] كذلك اظهرت النتائج أن مستوى فعالية انزيم الكلوتاثيون بيروكسيداز GPX ينخفض معنوياً $p \leq 0.005$ في امصال دم الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالأشخاص الاصحاء كمجموعة ضابطة وأن مستوى فعالية GPX قد انخفضت معنوياً ($p \leq 0.005$) في امصال دم مجموعة المرضى من الذكور مقارنة بالاصحاء الذكور كعينة ضابطة ، وكذلك ظهر نفس الفرق المعنوي في امصال دم الاناث المريضات

مقارنة بالعينة الضابطة من الاناث في حين لم تظهر فروقات معنوية في مستوى فعالية بين الذكور والاناث في مجموعتي المرضى والسيطرة ، و كما في الشكل (5).

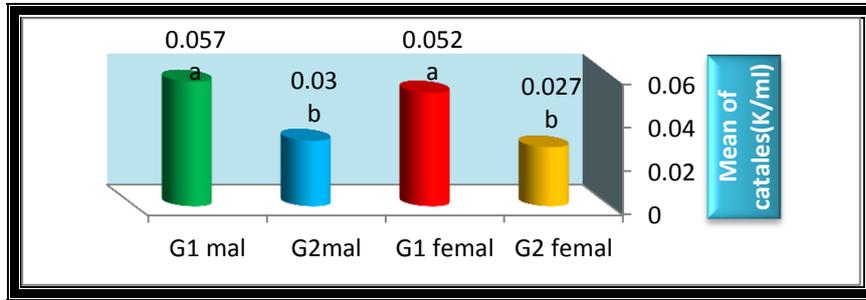


الشكل (5):- متوسط مستوى الكلوتاثيونبيروكسيدز (وحدة دولية/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة(الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

ومن خلال بحثنا في الادبيات لم نجد دراسة مشابهة تتوافق مع هذه الدراسة الا أن سبب انخفاض فعالية إنزيم الكلوتاثايون بيروكسيدز يعود الى كونه يعد من مضادات الأكسدة الإنزيمية إذ يقوم بحماية الاغشية البايولوجية وبقية مكونات الخلية من ضرر الأكسدة إذ يعمل الكلوتاثايون بيروكسيدز كواهب للإلكترون وبالتالي يختزل الى (GSSG)[47]، وبما أنه يقوم بالدفاع عن اغشية الخلايا ومكوناته من ضرر الأكسدة عن طريق وهب الإلكترون فإنه يؤدي الى استنزافه وانخفاض فعاليته , وإن مايفقده الجسم من السوائل عن طريق البول والتعرق يؤدي الى قلة فعالية الجسم وبالتالي فقدان عنصر السيلينيوم وهو المكون الاساس والمهم لإنزيم الكلوتاثايون بيروكسيدز GPX وبالتالي ينقل نسبة اتحاد السيلينيوم مع إنزيم الكلوتاثايون بيروكسيدز مما يؤدي الى انخفاض فعالية إنزيم الكلوتاثايون بيروكسيدز[48]، كما ان ارتفاع مستوى المألون ثنائي الالديهيد يعد أحد الأسباب الرئيسة لانخفاض مستوى فعالية الكلوتاثايون بيروكسيدز ولكلا الجنسين[49,50] .

واظهر الجدول (1) أن مستوى فعالية إنزيم الكتاليز قد انخفض معنويًا ($p \leq 0.005$) في امصال دم الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالأشخاص الاصحاء كمجموعة ضابطة وجاءت هذه النتائج موافقة لما توصل له (Bhogade وجماعته) [51] لكنها مخالفة لما توصل اليه الباحث (Reddy وجماعته)[52]، ويعزى السبب الى كون مرضى الفشل الكلوي الذين يخضعون للغسيل الكلوي يعانون من اضطرابات فسيولوجية في مستوى مضادات الأكسدة الداخلية الانزيمية،

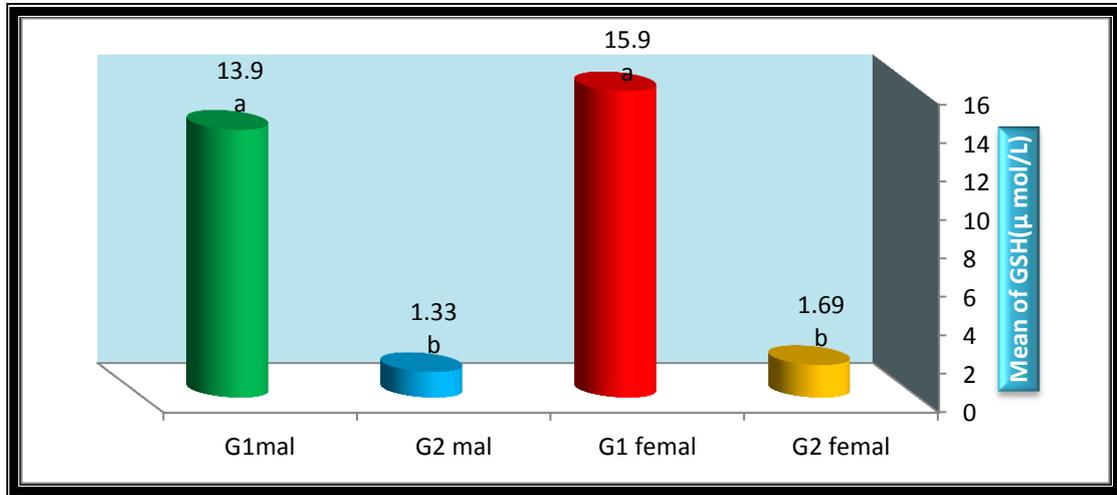
ومنها: الكتاليز بسبب الضغوط التاكسدية لمرضى الفشل الكلوي، إذ إنَّ السبب الرئيس لانخفاض فعالية الكتاليز هي استهلاكه عن طريق المركبات المسببة للأكسدة التي تقوم بتحطيم غشاء الخلايا ومن أهمها: المألون ثنائي الألديهيد الذي يتواجد بمستويات عالية في مرضى الفشل الكلوي لذلك وُجدت علاقة سلبية بين مستواه ومستوى فعالية الكتاليز [53,54] كذلك اوضح الجدول (2) أنَّ مستوى فعالية انزيم الكتاليز ينخفض معنوياً $p \leq 0.05$ في امصال دم الذكور والاناث لمجموعة المرضى عن مجموعة الاصحاء ، في حين لم تسجل فروقات معنوية في مستوى الانزيم بين مرضى الذكور ومرضى الاناث وكذلك الاصحاء وكما في الشكل (6) ، وهذا يعني أنَّ انزيم الكتاليز قد استهلك في الذكور والاناث وهذا يتفق مع نتائج الباحث (مصطفى وجماعته) [55] الذي أوضح بعدم وجود تأثير معنوي للجنس على مستوى مضادات الأكسدة الإنزيمية.



الشكل (6):- متوسط مستوى الكتاليز (كاتال/مل) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

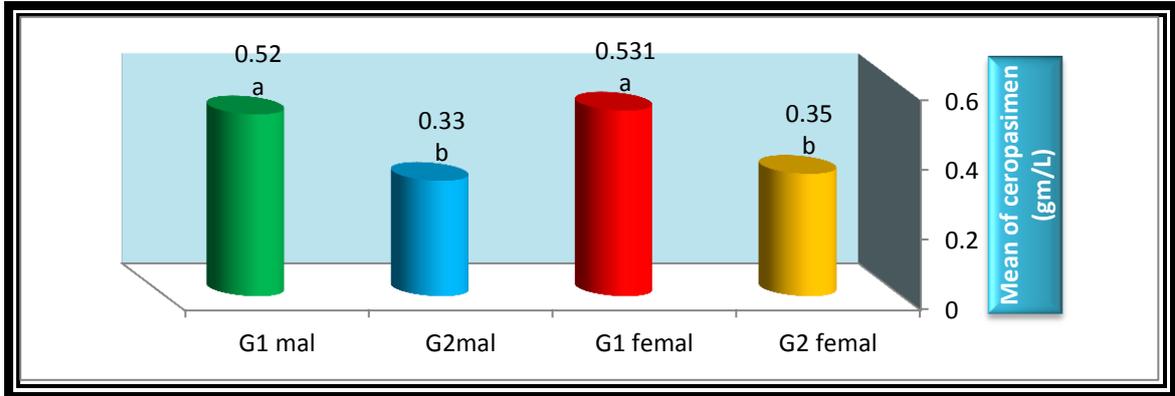
ويظهر الجدول (1) أنَّ مستوى الكلوتاثيون ينخفض معنوياً $p \leq 0.05$ للأشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالأشخاص الاصحاء كمجموعة ضابطة وهذا مخالف لما توصل اليه (Weinstein وجماعته) [44] الذي اثبت أنَّ تركيز الكلوتاثيون قبل الديلزة الدموية كان ضمن المستوى الطبيعي فلا يوجد فرق معنوي بينه وتركيز مجموعة الاصحاء ، كما ان تركيز الكلوتاثيون يرتبط مع درجة العجز الكلوي لذلك ، فإنَّ قيمته ارتفعت لأنَّ اغلب المرضى قيد الدراسة هم في مراحل متقدمة من العجز الكلوي [56] ويُعزى انخفاض مستوى الكلوتاثيون الى اسباب عدة منها زيادة معدل استهلاكه الذي يعد من أهم مضادات الأكسدة غير الإنزيمية في إزالة الجذور الحرة ونواتجها إذ يتحول من الشكل الفعال إلى الشكل غير الفعال ثنائي الكبريت Glutathione disulfide وتعدُّ مجموعة الكبريت في تركيب GSH عاملاً مختزلاً جيداً ، إذ تهب ذرة هيدروجين بسهولة وذلك لضعف الأصرة بين الكبريت و الهيدروجين (S-H) وقوة الأصرة بين الكربون والهيدروجين (C-H) في الجذور الحرة

لذلك فهي تقوم بحماية الاغشية الخلوية من ضرر الجذور الحرة ومن اسباب انخفاض مستوى GSH حدوث نقص في المواد الاولية لبنائه ولاسيما الانزيم المساعد (الشكل المختزل) نيكوتين امايد ادينين داي نيوكليوتايد فوسفيت NADPH الناتج عن مسار السكر خماسي الفوسفيت والتي تُعدُّ المادة المحفزة لعمل انزيم GSred الذي يعمل على إعادة الشكل الفعال للكلوتاثيون من الشكل غير الفعال [57,58]. كذلك اوضح الجدول (2) أنَّ مستوى الكلوتاثيون ينخفض معنوياً $p \leq 0.05$ في امصال دم الذكور والاناث لمجموعة المرضى عن مجموعة الاصحاء في حين لم تسجل فروقات معنوية في مستوياتهم بين مرضى الذكور ومرضى الاناث وكذلك الاصحاء ، وكما في الشكل (7).



الشكل (7):- متوسط مستوى GSH (مايكر ومول/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

كما اظهرت النتائج في الجدول (1) عدم وجود فروقات معنوية في مستوى السيروبلازمين في امصال دم الأشخاص المصابين بالفشل الكلوي مقارنة بالاصحاء واظهر الجدول (2) أنَّ مستوى السيروبلازمين ينخفض معنوياً $p \leq 0.005$ في امصال دم الذكور والاناث لمجموعة المرضى عن الاصحاء كمجموعة ضابطة كما في الشكل (8)



الشكل (8):- متوسط مستوى السيروبلازمين (غرام/لتر) في امصال دم المصابين بالفشل الكلوي

مقارنة بمجموعة السيطرة (الاصحاء) موزعة بحسب الجنس

وهذا يتفق مع نتائج الباحث (Putnam)[59] الذي اشار الى انخفاض مستوى السيروبلازمين عن الحدود الطبيعية المسموح بها في امصال دم مرضى الفشل الكلوي ويرجع سبب انخفاض السيروبلازمين في امصال دم المرضى المصابين بالفشل الكلوي الى كون السيروبلازمين هو من مضادات الاكسدة الواقية التي تمنع تكون جذور حرة جديدة اذ ترتبط مع المعادن وتمنعها من التفاعل مع بيروكسيد الهيدروجين لتكوين جذور حرة تؤدي الى تلف المكونات الخلوية وبالتالي فانه يعمل على حماية المكونات الخلوية من الاجهاد التاكسدي وبالتالي تنخفض قيمته لدى هؤلاء المرضى [60] كما ان السيروبلازمين يعد من البروتينات الحاوية على النحاس وبالتالي فان نقصان امتصاص النحاس يؤثر على تركيز السيروبلازمين في الدم [61]، وقد يعزى انخفاض السيروبلازمين الى فقدانه عن طريق الادرار [62]. كما أظهرت النتائج عدم وجود فروقات معنوية عند المقارنة بين المرضين الذكور والاناث او الاصحاء وهذا يدل على أن السيروبلازمين قد استهلك في الاناث والذكور على حد سواء وهذا ما يتفق مع ماتوصل له (مصطفى وجماعته) [55].

5- الاستنتاجات (Conclusions)

يستنتج من نتائج الدراسة الحالية مايلي:-

- 1- ان المصابين بالفشل الكلوي كثير منهم يكونون لديهم ارتفاع في مؤشرات الاجهاد التاكسدي.
- 2- انخفاض مستويات مضادات الاكسدة الانزيمية وغير الانزيمية في امصال دم المرضى المصابين بالفشل الكلوي دلالة على استهلاكها بسبب الاجهاد التاكسدي.

6- المصادر (References)



[1] Haslett, C., Chilvers, E.R., Hunter J.A. and Boon N.A. "Davidson's: Principles and Practice of Medicine". 11th ed., Churchill Livingstone, UK(1999): 213.

[2] Haslett, C.; Chilvers, E. R.; Hunter, J. A. and Boon, N. A. "Davidson's Principles and Practice of Medicine", 18th ed., Harcourt Brace and Company Limited, UK, 1999: 429-435.

[3] Mallick, N.P. and Gokal, R., "Haemodialysis", Lancet., 1999;353: 737- 742.

[4] عبدالله، خالد (١٩٨٢). "امراض الكلية". دار الكتب للطباعة والنشر، جامعة الموصل.

[5] McGregor, Buttimore, A.L.; Lynn K.I.; Yandle T.; and Nicholls M.G., "Renal failure", Kidney Int., 2003; 63 (2): 709-715.

[6] Singbartl, K.; Kellum, J.A.; AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. Kidney Int 2012;81:819–25.

[7] Christian Hiesse." Kidney transplantation". La Revue du praticien 2007,57(3):269-279.

[8]Shi, J. W.; Xu, Y. W.; & Zhou, L. W. Clinical effect of Haikunshenxi capsule for chronic renal failure. Chinese Practical Medicine, 2013;8(15): 151–152.

[9]Wang, J.; Zhang, Q.; Jin, W.; Niu, X.; & Zhang, H. Effects and mechanism of lowmolecular weight fucoidan in mitigating the peroxidative and renal damage induced by adenine carbohydrate Polymers, 2011, 84(1):417–423.

[10] Sies, H.; Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. Redox Biol 2015,4C,180-183.



- [11]Gosmanova, E.O.; Le NA. Cardiovascular complications in CKD patients: role of oxidative stress. *Cardiol ResPract* , 2011:156326.
- [12]Kuchta, A.;Pacanis, A.; Kortas-Stempak, B.; Cwiklinska, A.; Zietkiewicz, M.; Renke, M.; *et al.* Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:12–9.
- [13]Small, D.M.; Coombes, J.S.; Bennett ,N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology*2012;17:311–21.
- [14]OZBEK, E.; INDUCTION OF OXIDATIVE STRESS IN KIDNEY. *INT. J. NEPHROL.* 2012: (2012) 9.
- [15] Gu`lc, I.; Topal, F. C.; Akmac, R.; Go`ren, A.C.; Bilsel, M. and Erdog`an, U. .Pomological features, nutritional quality, polyphenol content analysis and antioxidant properties of domesticated and three wild ecotype forms of raspberries *Rubusidaeus L. J. Food Sci.* 2011; 76: 585–593.
- [16] Esquivel, O. O. ; Moreno, A. O. ; ´Alvarez, V. B. ; ´Alvarez, L. D. and Giusti, M. M. .Phenolics, betacyanins and antioxidant activity in opuntiajoconostle fruits. *Food Research International* 2011;44:2160-2168.
- [17] Gopal, N.; Selvam, A.; Srinivasan, A.R.; Saha, S. and Muddegowda, P.H. .Serum Gamma GlutamylTransferase levels in Obese South Indian adults with reference to atherogenic lipid risk factors and lipid peroxides.*Inter. J.Med. Health Sci.* 2012; 1 (1):2-14.
- [18]Mandade, R.; Sreenivas.A .; Sakarkar , M .and Choudhury, A. Radical scavenging and antioxidant activity of *Hibiscus rosasinensis* extract. *AFr. J. Phar. Pharmacol.*2011 : 5(17): 2027-2034.
- [19]AL-Helaly, L.A. Some anti oxidant Enzymes in works expose to pollutants. *Raf .J.Sci.*, 2011; 22(2):29-38.



- [20] Prasad, K. N. "Micronutrients in health and disease" .CRC Press. 2011:59(10) :355-59.
- [21]Narciso, C.; Naglis , M. ;Simon, G. ;Jill, B."Partition and Turnover of Glutathione Reductase from *Saccharomyces cerevisiae*: a Proteomic Approach". Journal of Proteome Research. 2013;12(6):2885–94.
- [22] Shazia, Q.; Mohammad, Z. H.; Rahman, T. and Shekhar, H.U. Correlation of Oxidative Stress with Serum Trace Element Levels and Antioxidant Enzyme Status in Beta Thalassemia Major Patients. Hindawi Publishing Corporation 2012 ; 21:2-7.
- [23] Mahjoub, S.; Hasanjani R. M. and Gholami M. .Evaluation of oxidative stress before and after treatment of patients with acute brucellosis. 12th Iranian Congress of Biochemistry and 4th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. Sep 6-9; Mashhad, Iran. Elsevier; Clinical Biochemistry, 2011; 44: S365.
- [24]Goh, S. H.; Yusoff, F. M. and Loh, S. P. .A Comparison of the antioxidant properties and total phenolic content in a diatom, *Chaetoceros* sp. and a green microalga, *Nannochloropsis* sp. J. Agricultural Sci. 2010;2:123-130.
- [25] Chen W, Chen W, Wang H, Dong X, Liu Q, Mao H, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in an adult population from southern China. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1205–12.
- [26] Zhang, L; Wang F, Wang L; et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2012;379(9818):815-822.
- [27] Liu Q, Li Z, Wang H, et al. High prevalence and associated risk factors for impaired renal function and urinary abnormalities in a rural adult population from Southern China. *PLoS One*. 2012;7(10):e47100.
- [28] Chen Z. Good news for end stage renal disease patients. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(22):4203



- [29] Small, D.M.; Coombes, J.S.; Bennett, N.; Johnson, D.W.; Gobe GC. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology* 2012;17:311–21.
- [30] Guidet, B. and Shah, S. V. *Am J. Physiol* ,1989; 257 (26). F440 cited by Muslih, R. K., Al-Nimer, M.S; Al-Zamely, O.Y. The level of malondialdehyde after activation with H₂O₂ and CuSO₄ and inhibition by deferoxamine and Molsidomine in the serum of patient with acute Myocardial infraction. *Nat. J. chem.* 2002; 5:139-148.
- [31] Al-Zamely ; Mizil, Y. O .; Al-Nimer, M. S. "Detection the level of peroxynitrite and related with antioxidants status in the Serum of patients with acute myocardial infraction ". *National J. of chemistry.*, 2001;(4): 625 – 637.
- [32] Green, M.J. and Hill, H.A.O. *Chemistry of dioxygen. Methods Enzymol.*1984; 105:15.
- [33] Abi,H .; *Method of enzymatic analysis.* New York Academic press 1974,2:674-684.
- [34] Sedlak, J. and Lindsay, R. H. “Analytical biochemistry” 1968 p.192 .cited by Al-Zamely, O. M.; Al-Nimer, M. S. and Muslih, R. K. Detection the level of peroxynitrite and related with antioxidants status in the serum of patient with acute myocardial infraction . *Natl. J. Chem* .2001; 4: 625-637.

- [35] Sunderman, F.W.; Nomato, S. measurement of human serum ceruloplasmin by its paraphenylendiamine oxidase activity. *Clin .Chem* 1970;16(11): 903-910.
- [36] *Panorama Actual del Medicamento*, 2001, 245,.583–590.

[37] الجنابي ايناس حازم , دراسة بعض المتغيرات الكيمو حيويه لمرضى التهاب الكبد الفايروسي والعجز الكلوي المزمن, رسالة ماجستير رسالة ماجستير ، كلية العلوم - جامعة تكريت ٢٠١٣ .



[38] محمد, دعاء جاسم; عبد الرحمن, صاحب جمعه; مالك, عارف سامي. دراسة مقارنة لبعض انزيمات الكبد لدى مرضى الفشل الكلوي المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي ، مجلة تكريت للعلوم الصرفة ٢٠١٣ 18 (5): ٤٨-٥٤.

[39] Pillitteri , A.; "Maternal and Child Health Nursing : Care of the Childbearing and Childrearing Family" , 3rd ed. , Lippincott , Philadelphia, 1999: 1358 –1359.

[40] Kadhim, S H.; Study of Some Purine Metabolic Enzymes in Sera of Patients with Renal Failure .Theses MSc. Babylon University.College of Science.75-77; 2008.

[41] عارف,سروت بهرام; خورشيد, صباح حسين. دراسة انزيم اليرنين والفال فيكوز وبعض المتغيرات الحيويه للمرضى المصابين بالعجز الكلوي المزمن. مجلة تكريت للعلوم الصرفة 2013 .18 (5) : ١٥١-١٥٧.

[42] Hsu, CY.;Ordon~ez J.D.; Chertow, G.M.; Fan D, McCulloch CE and Go AS. The Risk of Acute Renal Failure in Patients with Chronic Kidney Disease.International Society of Nephrology. 2008;74: 101–107.

[43]Kadhum.A.J.; Antioxidant and lipid peroxidation in chronic renal failure patients. AL-Qadisiya Journal of Vet. Med. Sci.2008; 7(2):P17.

[44] Weinstein, T.; Chagnac, A.; Korzets, A.; Boaz, M.; Malachi T. and GaftorU.. "Hemolysis in hemodialysis patients: evidence for impaired defence mechanisms against oxidative stress". Nephrol. Dial. Transplant., 2000;15:883-887.



- [45] Al-Abachi, Saba Z; Mustafa,Layla A and Khalaf Hassan, Dhafer S. Study of some biochemical changes in serum of patients with chronic renal failure. Iraqi National Journal of Chemistry.2012 ; 46: 270- 280.
- [46] Goldfarb, A.H.; Patrick, S.W.; Bryer, S. et al ." Vitamin C supplementation affects oxidative-stress blood markers in response to a 30-minute run at 75% VO₂max". Int J. Sport NutrExerc Metab,2005 ;15(3):279-290 .
- [47] Moutet ,M.; D'Alessio, P.; Malette ,P. et al ."Glutathione peroxidase mimics prevent L-TNF and neutrophil-induced endothelial alterations". Free Rad Biol Med, 1998;25(3):270-281.
- [48] Seyithan, T. ;Oztekin, C.; Abdullah, K. et al."BiologicalTrase Element Research". Human Press Inc. 2008;12: 1-3.
- [49] Mehendale, S. ;Kilari, B. ; Deshmukh, C.; Dhorepatil, B.; Nimbargi, V.; and Joshi, S. Oxidative stress-mediated essential polyunsaturated fatty acid alterations in female infertility. Department of Obstetrics and Gynecology, BharatiVidyapeeth University Medical College, Pune, India.2009; 12(1):28-30.
- [50]Yildirim, B.; Demir, S.; Temur, I.; Erdemir, R.; and Kaleli, B.“Lipid peroxidation in follicular fluid of women with polycystic ovary syndrome”, Journal of Reproductive Medicine 2007; 52 (8): 722 -26.
- [51] Bhogade , R . B.; Suryakar, A. N.; Joshi N. G.andPatil, R. Y: Effect of vitamin E supplementation on oxidative stress in hemodialysis patients.Indian Journal of Clinical Biochemistry, . 2008; 23 (3): 233-237.
- [52] Reddy, p. E.; Suchitra, M. M.; Bitla, A. R. a Sivakumar,V. and SrinivasaRao, P.V.L.N: Antioxidant Enzymes status in South Indian Hemodialysis patients. International Journal of Biological & Medical Research, . 2011;2(3): 682-687.



[53] Kiklugawa, K.; Kosugi, H. and Asakura, T. Effect of MDA, a product of lipid peroxidation on the function and stability of hemoglobin. Arch BiochemBiophys, 1984; 229:7-14.

[54] Dakshinamurty, K.V.; SrinivasRao, P.V.L.N.; Saibaba, K.S.S.; Sheela, R.B.; Venkataramana, G.; Shyam, C.; and Sreekrishna, V: Antioxidant status in patients on maintenance hemodialysis. Ind J Nephrol, . 2002;12:77-80.

[55] مصطفى، ليلي عبدالله، خلف، ظافر صابر. تأثير الديليزة الدمويه على بعض مضادات الاكسدة في مصل المرضى المصابين بالعجز الكلوي. مجلة تكريت للعلوم الصرفة ٢٠١٢, مجلد ١٧, عدد ٣: ١٣-١٢.

[56] Ceballot I.P., Witko V.S. and Merad M.B. "Glutathione antioxidant system as a marker of oxidative stress in chronic renal failure". Free Radical Biol. Med., . 1996;21: 845-853.

[57] Fisher, C.; J. "Lipid hydroperoxide (LOOH) of the fatty acid Organoselenium compounds as Glutathione peroxidase mimics" . B – 180 medical Laboratories free radical and radiation biology program, the university of Iowa 2003;77: 222.

[58] P.; Vaithinathan, S.; Vimal , A.; Bhuvanewari A. "Effect of Terminaliachebula fruit extract on lipid peroxidation and antioxidative system of testis of albino rats" .African J. of Biot. 2007; 6:1888-1891.

[59] Putnam F.W .;"The Plasma Proteins". 1st ed., Academic press Inc., London. . 1960;417-420.

[60] Loscalzo J. and londonG.M.."Cardiovascular disease in end stage renal failure". Oxford Clinical Nephrology series, London . 2000;.245-263.

[61]Putnam F.W.."The Plasma Proteins".1st ed., Academic press Inc., London. 1960;417-420.



[62] Bogden J.D. and Klevay L.M.. "Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals".Humana. Press Inc., Totowa, New Jersey, 2000; 273-285.