INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES; MAY 2024:7(2): 73-93; ISSNE 2522-7386; DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.32441/IJMS.7.2.4

قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية ومضادات الاكسدة لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى

تغاريد برهان صالح ، نها علي هادي

قسم الكيمياء/ كلية التربية/ جامعة سامراء/ سامراء/ العراق

Emails : eduhm230052@uosamarra.edu.iq, noha62@uosamarra.edu.iq

استلم البحث:/ 2024/2/4 قبل للنشر:2024/3/8 نشر: 2024/5/1

المؤلف للمراسلة: نها علي هادي، قسم الكيمياء، كلية التربية، جامعة سامراء، العراق

Email: nuha62@uosamarra.edu.iq

لاعتماده كمصدر: صالح ، تغاريد برهان: هادي، نها علي. قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية ومضادات الاكسدة لدى المرضى المصابين بأمراض الكلى . المجلة الدولية للعلوم الطبية، المجلد 7 العدد 2 لسنة 2024: 73-93.

DOI: https://doi.org/10.32441/ijms.7.2.4

الخلاصة:-

أجريت دراسة لمعرفة وتقييم مستوى بعض المتغيرات الكيموحيوية عند المصابين بالامراض الكلوية مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة؛ حيث تم لوحظ ارتفاع مستوى وظائف الكلى من اليوريا وحامض اليوريك والكرياتنين نتيجة انخفاض كفاءة الكلى في الترشيح. في حين انخفض مستوى البروتين الكلي والالبومين في مصل الدم نتيجة فقدانهم عبر البول بينما شوهد ارتفاع بكلوبيولينات الدم للمرضى المصابين ذكورا واناثا نتيجة الاستجابة المناعية وقد تسبب الإصابة بالامراض الكلوية الى استحداث اجهاد تأكسدي تجلى واضحا بمستوى أوكسيد النتريك الذي يعد مقياسا صادقا لحدوث الاجهاد التأكسدي وتبين حدوث انخفاض في اهم معايير مضادات الاكسدة المقاسة للمصابين بالأمراض الكلوية حيث حدث انخفاض في فعالية SOD وانزيم CAT

والسيرولوبلازمين مما يؤكد استنزاف هذه المضادات اكسدة للدفاع ضد الاكسدة الضارة المتكونة نتيجة الإصابة بامراض الكلى .

الكلمات المفتاحية :- الامراض الكلوية الاجهاد التأكسدي ، أوكسيد النتريك ، الكاتليز ، وظائف الكلى .

المقدمة :-

ان الكلى عبارة عن زوج من أعضاء الإخراج على شكل حبة الفول تقع على جانبي العمود الفقري خلف الصفاق وتكون ذات أوعية دموية عالية تساعد في الحفاظ على التوازن وإزالة الفضلات الأيضية والأملاح الزائدة والماء من الدم [1] وتكون الكلية البشرية متعددة الحليمات وتتكون من عدة فصوص، يتكون كل منها من القشرة والنخاع الذي ينتهي في الحليمة الكلوية renal papilla تقوم كل من الحليمات بتصريف البول في منطقة الحوض [2].

يتميز مرض الكلى المزمن بانخفاض في بنية الكلى ووظيفتها على مدى فترة من الزمن، إلى معدل الترشيح الكبيبي أقل من 60 مل / دقيقة / 1.73 م ^{2} لأكثر من 3 أشهر، أو نسبة الألبومين إلى الكرياتينين أكثر من 30 ملغم من الألبومين لكل 1 غم من الكرياتينين في البول ؛ تشمل الأسباب الشائعة لمرض الكلى المزمن داء السكري، وارتفاع ضغط الدم، والتهاب كبيبات الكلى، أو مرض الكلى المتعدد الكيسات. على مدار مرض الكلى المزمن، يتقدم المرضى عبر عدة مراحل [3] . يتميز مرض الكلى المزمن بشكل عام بتقدم بطيء والذي يعتمد على المرض الأساسي بالإضافة إلى العوامل المؤثرة الأخرى مثل النظام الغذائي أو التدخين أو وجود مرض استقلابي وقد تبين أن تطور مرض الكلى المزمن إلى مراحله المتقدمة يرتبط بزيادة كبيرة في توليد الجذور الحرة وغيرها من المواد المؤكسدة حيث أظهرت العديد من الدراسات أن علامات البلازما للإجهاد التأكسدي كانت مرتفعة لدى مرضى مرض الكلى المزمن مما يشير إلى زيادة الإجهاد التأكسدي [4] .

الأسباب الرئيسية لمرض الكلى المزمن تشمل مرض السكري وارتفاع ضغط الدم والتهاب كبيبات الكلى المزمن chronic glomerulonephritis و التهاب الحويضة الكلية المزمن chronicpyelonephritis ، والاستخدام المزمن لمضادات الالتهاب ، أمراض المناعة الذاتية، مرض الكلى المتعدد الكيسات polycystic kidney disease و مرض ألبورت Alport disease و التشوهات الخلقية ومرض الكلى الحاد لفترة طويلة [5] .

يتميز مريض الكلى بتقدم سريع ويتميز بفقدان وظائف الكلى مما يؤدي إلى تراكم المنتجات النهائية السامة لاستقلاب النيتروجين والكرياتينين في دم المريض و يقدر معدل انتشار القصور الكلوي الحاد بحوالي 200-20 حالة لكل مليون شخص حول العالم، في حين يموت حوالي 2 مليون شخص حول العالم بسبب القصور الكلوي الحاد كل عام [6] .

ان مرض الكلى المزمن Chronic kidney disease-CKD هو انخفاض تدريجي في وظائف الكلى ، يتزايد معدل الانتشار والإصابة في جميع أنحاء العالم مع مرض السكري وارتفاع ضغط الدم باعتباره السبب الرئيسي [7] .

كما وتصاب الكلى باضطرابات تنتج عنها امراض تحدث بشكل حصري أو أكثر شيوعًا في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي، مثل مرض الكلى الكيسي المكتسبacquired cystic kidney disease ، وسرطان الخلايا الكلويةrenal cell carcinoma ، وسرطان الخلايا الكلوية الحليمية الصافية clear cell papillary renal cell carcinoma ، يسبب الفشل الكلوي اضطرابات في استقلاب المعادن وتكلسات الأنسجة الرخوة والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن واضطرابات في معادن العظام mineral bone disorder ومضاعفات عصبية وقلبية [8] يمكن اعتبار مرض الكلى المزمن Chronic kidney disease بمثابة عبء من أمراض نمط الحياة التي تشترك في السمات الأساسية وعوامل الخطر مع عملية الشيخوخة؛ ومن مضاعفات امراض الكلى المزمنة الالتهاب المزمن، والإجهاد التأكسدي، والشيخوخة الوعائية المبكرةearly vascular aging ، والشيخوخة الخلوية cellular senescence [9] .كما وان ارتفاع السكر في الدم له تأثير سلبي على الهياكل الكلوية بسبب عدد من العوامل بما في ذلك تنشيط مسارات استقلاب الكلوكوز البوليول والهيكسوسامين polyol and hexosamine glucose metabolism pathways، وتنشيط الرينين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون والجهاز العصبي الودي –renin angiotensin–aldosterone and sympathetic nervous systems ، وتراكم منتجات السكر النهائية المتقدمة وزيادة السكر في الدم وحدوث مقاومة الأنسولين والخلل البطاني للأنسجة كما و تتسبب الآليات المذكورة أعلاه في تطور تفاعلات الإجهاد التأكسدي Oxidative stress واختلال وظائف الميتوكوندريا [10]. يمكن أن تكون العمليات الخلوية المختلفة بمثابة مصدر للإجهاد التأكسدي لدى مرضى مرض الكلى المزمن. يتم التعرف على مزيج من الإجهاد التأكسدي والالتهاب المزمن والخلل البطاني باعتباره ثالوثًا يديم الحلقة المفرغة ثنائية الاتجاه بين مرض الكلى المزمن والمضاعفات الجهازية [11] . وبالتالي فإن تطور الإجهاد

التأكسدي في مرض الكلى المزمن يتشابك مع تطور المرض، كسبب ونتيجة لمرض الكلى المزمن [12] . تم اقتراح ضعف وظيفة الميتوكوندريا وتعزيز جذور الاوكسجين الفعالة Reactive oxygen Radical-ROS للميتوكوندريا كأحد أسباب ارتفاع الإجهاد التأكسدي في مرض الكلى المزمن و قد يكون ضعف وظيفة الميتوكوندريا أيضًا سببًا لانخفاض استقلاب الطاقة الذي يظهره العديد من مرضى مرض الكلى المزمن [13] .

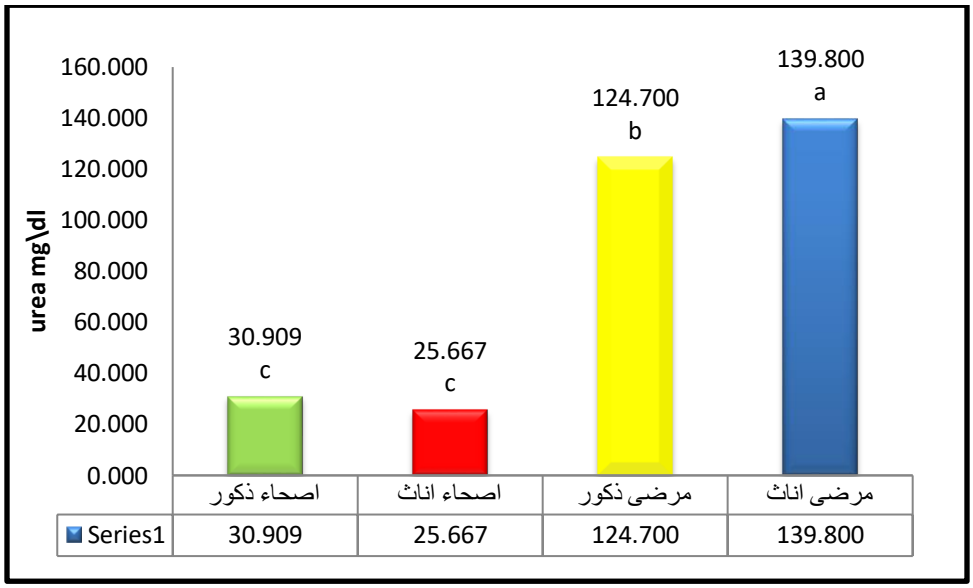
قد يساهم الإجهاد التأكسدي في خلل وظيفة بطانة الأوعية الدموية ويمكن أن يؤدي أيضًا إلى تفاقم تصلب الشرايين ويؤدي إلى تطور أمراض القلب والأوعية الدموية أو الأورام الخبيثة المختلفة لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة [14] .

المواد وطرق العمل :-

تم جمع 90 عينة مصل دم لغرض اجراء الدراسة لفئات عمرية تراوحت (45-65) سنة لكلا الجنسين قسمت العينات الى 60 عينة اشخاص مصابين بأمراض الكلى بعد اجراء تحاليل وظائف الكلى للتأكد من اصابتهم كما وجمعت 30 عينة من اشخاص اصحاء لنفس الفئة العمرية من مستشفى سامراء العام حيث سحب 5 سم^3 دم من منطقة الذراع بعدها ترك ليتخثر ثم فصل في جهاز الطرد المركزي على سرعة 3500 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق بعدها قسم المصل الى 4 أجزاء باستخدام انابيب Eppendorf tubes لتجنب التجميد والتذويب وحفظ في درجة حرارة -20 لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية التي اشتملت عليها الدراسة .

الفحوصات الكيموحيوية :- تم قياس تركيز اليوريا في مصل الدم باتباع طريقة (Friedman and Young) [15] كما وقيس حامض اليوريك جسب (Tietz) [16] وقدر الكرياتينين باتباع طريقة (Young) [17] من اجل تقدير وظائف الكلى باستخدام عدد جاهزة منتجة من قبل شركة بايولابو الفرنسية .كما وتم تقدير البروتين الكلي والالبومين وفق (Tietz) [18-19] على التوالي باستخدام عدة جاهزة مزودة من نفس الشركة السابقة الذكر كما واحتسب مستوى الكلوبيولين من طرح مستوى الالبومين من مستوى البروتين الكلي ؛ كما وحللت النتائج احصائيا باستخدام أجري التحليل الاحصائي و باستخدام برنامج Graphpad Prism Version 8.4.0 (671). الخاص بتحليل التجارب الحيوية السريرية بواسطة اختبار تحليل التباين Analysis (ANOVA) of variance و حُددت الاختلافات المعنوية بحسب اختبار دانكن متعدد الحدود Duncans Multiple Ranges وبتركيز معنوية ($p\leq 0.05$) [20] .

النتائج والمناقشة :- ان قياس وظائف الكلى يعد من الفحوصات الضرورية للتأكد من الإصابة بالأمراض الكلوية للعينات قيد الدراسة ؛ حيث أوضحت النتائج ارتفاع مستوى اليوريا في امصال الدم قيد الدراسة للمصابين بالأمراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p\leq 0.05$) مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة ويرجع السبب في ذلك كون اليوريا هي الناتج الايضي الأقل سمية من الامونيا المتكونة من ايض البروتينات في دورة اليوريا كما في الشكل (1)

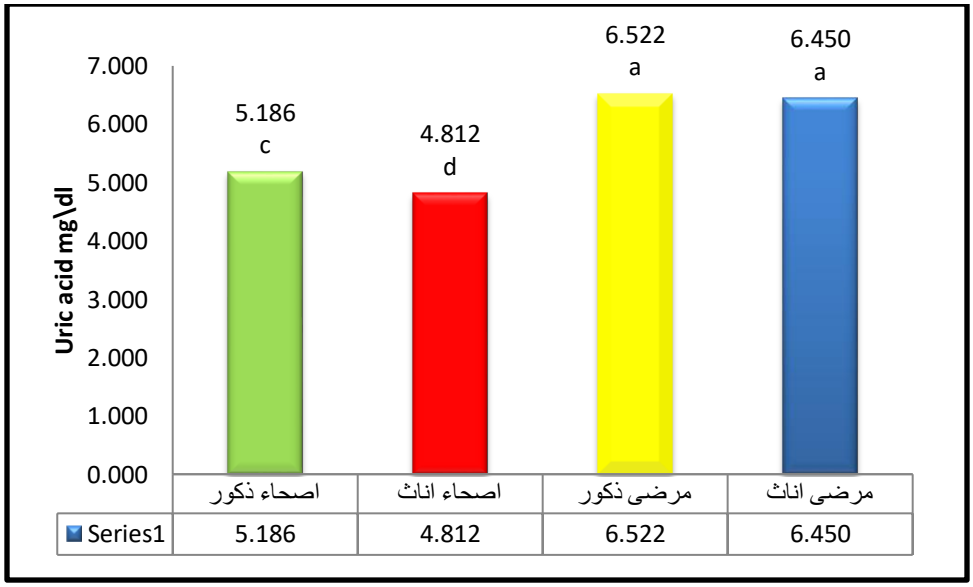


الشكل (1) مستوى اليوريا في المجاميع القيد دراسة

ويتأثر بنوع الغذاء والحالة الصحية للكلى وهو مؤشر حساس للغاية للتغيرات في ديناميكا الدم والتروية الكلوية كما و أظهرت الدراسات أن ارتفاع مستوى اليوريا يرتبط بقوة بالوفيات لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب [21]. كما وجد Haijing Jiang أن المستوى المرتفع من اليوريا قد يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالامراض القلبية في السكان الصينيين [22] . كما ويعتبر ارتفاع اليوريا علامة على احتباس اليوريا في الدم عند مرضى الكلى المزمن chronic kidney disease . ومع ذلك، يشير عدد من البيانات التجريبية الحديثة إلى أن اليوريا تكون سامة عند التركيزات التي تمثل مرض الكلى المزمن. أولا وقبل كل شيء، تشير خمس دراسات على الأقل إلى أن اليوريا نفسها تحفز التغيرات الجزيئية المتعلقة بمقاومة الأنسولين، وإنتاج الجذور الحرة، وموت الخلايا المبرمج، وتعطيل الحاجز المعوي الوقائي. ثانيًا، تعتبر اليوريا مصدرًا لتوليد مركبات السيانات والأمونيا والمركبات الكربامیلية carbamylated compounds، والتي تم ربطها جميعًا بالتغيرات البيولوجية. يعتبر الكربامیل carbamylation على وجه الخصوص مسؤولاً عن تعديلات البروتين

بعد الترجمة التي تشارك في تصلب الشرايين والتغيرات الوظيفية الأخرى [23] . قد يكون وجود السموم اليوريمية مصدرًا آخر للإجهاد التأكسدي لدى مرضى الكلى المزمن. تعمل السموم اليوريمية على تعزيز الالتهاب، وكذلك الإجهاد التأكسدي، عن طريق تحضير الخلايا متعددة الأشكال النووية، وتنشيط IL-1β و IL-8 والاستجابة المناعية الفطرية و إنتاج حامض اليوريك أثناء تحلل البيورين من خلال نشاط أكسيدوريدوكتيز الزانثين Xanthine oxidoreductase وانزيم السوبر أوكسيد ديسميوتيز المخفضان للإجهاد التأكسدي. ومع ذلك، تشير الدلائل المتزايدة إلى أن حامض اليوريك نفسه يعمل كمضاد قوي للأكسدة في الجسم الحي [24-26] .

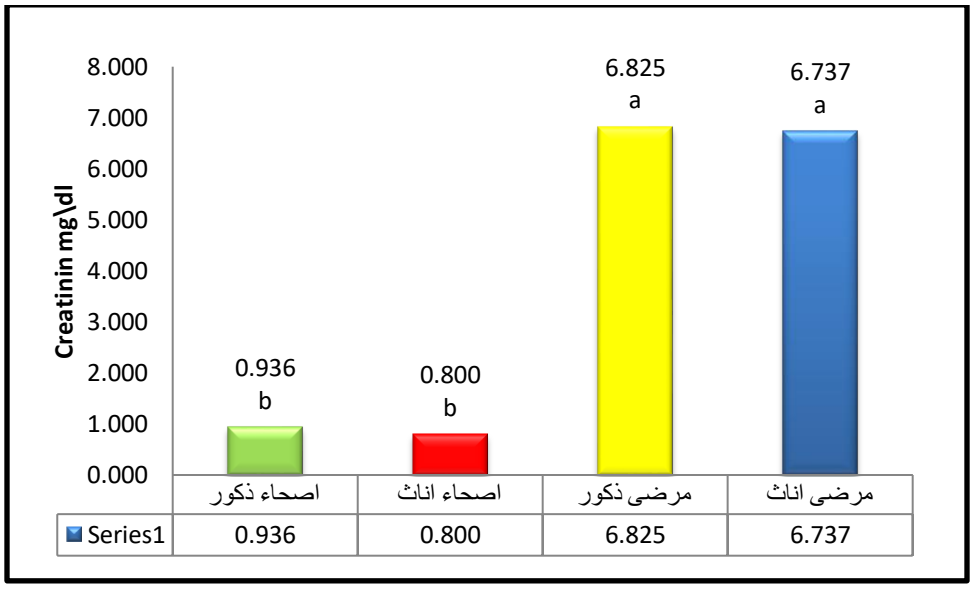
كما وبينت النتائج ارتفاع مستوى حامض اليوريك في امصال الدم قيد الدراسة للمصابين بالأمراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (2) ؛ أن فرط حامض يوريك الدم هو عامل خطر للوفيات الناجمة عن جميع الأسباب وأمراض القلب والأوعية الدموية .استخدمت دراسة أخرى متوسط مستويات حمض اليوريك الأولية والنهائية في الدم لتحديد حالة فرط حامض يوريك الدم حيث كان فرط حامض اليوريك الدم مؤشرا هاما للانخفاض المتسارع في معدل الترشيح الكبيبي Glomerular filtration rate (eGFR) وامراض الكلى المزمنة [27] .



الشكل (2) مستوى حامض اليوريك في المجاميع القيد دراسة

يعد حامض اليوريك حسب الدراسات السريرية مؤشر حيوي مناسب لمراقبة تطور مرض الكلى المزمن و/أو فعالية غسيل الكلى. ولم يتم تأكيد ذلك عند البالغين فحسب، بل عند الأطفال أيضًا حيث لاحظ Bibi انخفاضًا بنسبة 22% في تركيز حامض اليوريك اللعابي بعد غسيل الكلى [28] ، في حين أظهرت نتائج Ben-Zviانخفاضًا بتركيز حامض اليوريك بنسبة 65٪ تقريبًا [29]؛ ومع ذلك شملت الدراسة الأخيرة المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة والسكري حيث أظهر أن حامض اليوريك قد زاد بمقدار 8 أضعاف لدى الأطفال المصابين بمرض الكلى المزمن بالمقارنة مع المجموعة الضابطة [30] . ترتبط قيم حامض اليوريك جدا بتركيزه بالمصل لكن أوضحت احدث الدراسات بعدم ارتباط العمر والعرق على مستويات حامض اليوريك في اللعاب ومع ذلك، كان لدى الذكور تركيز أعلى من حامض اليوريك في اللعاب بنسبة 40٪ تقريبًا مقارنة بالإناث. وبالمثل، كان ارتفاع تركيز حامض اليوريك مرتبطًا بشكل إيجابي وهام بمؤشر كتلة الجسم [31] .

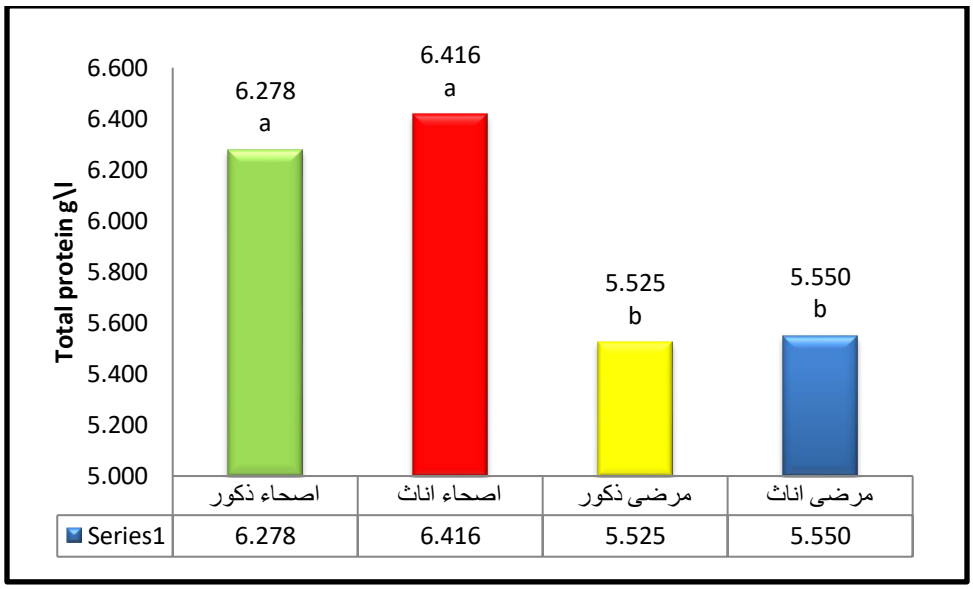
كما وارتفع مستوى الكرياتنين في امصال الدم قيد الدراسة للمصابين بالأمراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p\leq 0.05$) مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (3) وهذا يتفق مع ماجاء وقد اوضح Dundar [32] ان المرضى الذين لديهم مستوى يوريا اعلى من 23 ملغم/سم3، ومستوى الألبومين اقل من 3.5 غم/سم^3 ومستوى كرياتنين اكثر من 1.5 ملغم/ 100سم^3 في قسم الطوارئ لديهم خطر أعلى للوفاة داخل المستشفى.



الشكل (3) مستوى الكرياتنين في المجاميع القيد دراسة

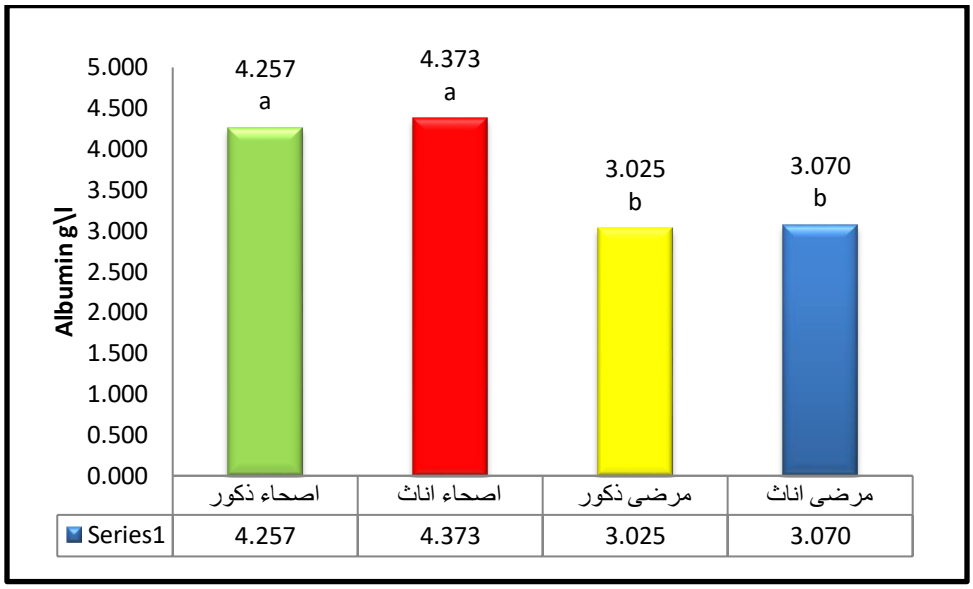
كما و يتم إخراج الكرياتينين وهو أحد مخلفات عملية التمثيل الغذائي للعضلات في المقام الأول عن طريق الكلى ويستخدم مستواه في المصل كمؤشر لوظيفة الكلى والتاكد من سلامتها وذلك لأن الكلى غير قادرة على إفراز الكرياتينين في حالة الفشل الكلوي وبالتالي يزداد تركيزه في الدم وهذا يتفق مع نتائج Guyton كما و يتم الحفاظ عليه عند مستويات ثابتة في البلازما عن طريق الكلى[33] . يتميز مرض الكلى المزمن بانخفاض في بنية الكلى ووظيفتها على مدى فترة من الزمن و معدل الترشيح الكبيبي يكون أقل من 60 سم^3 / دقيقة / 1.73 م ^{2} لأكثر من 3 أشهر، أو نسبة الألبومين إلى الكرياتينين أكثر من 30 ملغم من الألبومين لكل 1 غم من الكرياتينين في البول [33] .

وعند قياس مستوى البروتين الكلي للمجاميع قيد الدراسة تبين وجود انخفاض في مستوى البروتينات الكلية في امصال الدم قيد الدراسة للمصابين بالامراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p\leq$ 0.05) مقارنة بالأصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (4)



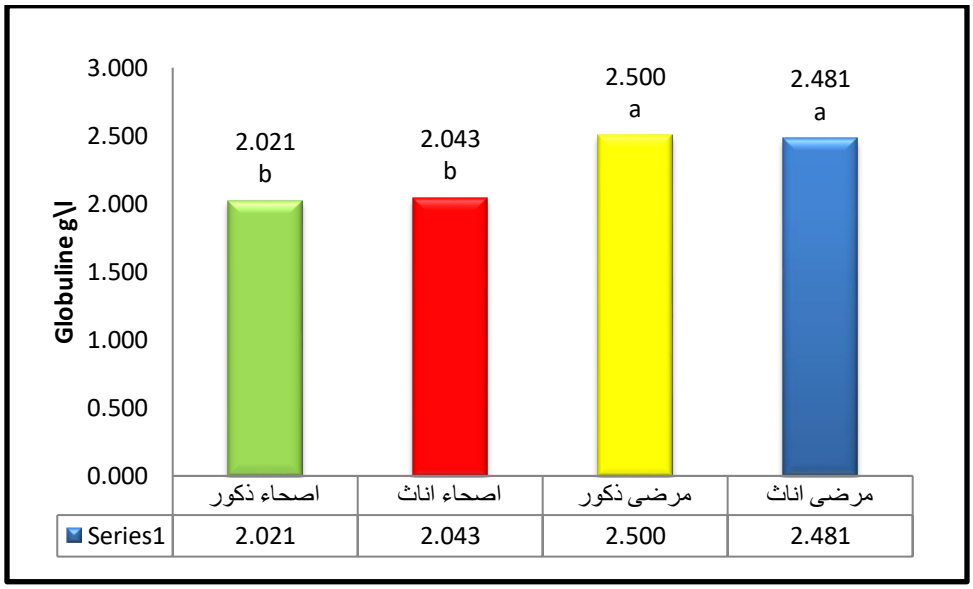
الشكل (4) مستوى البروتين الكلي في المجاميع القيد دراسة

اما الالبومين فقد انخفض في المجاميع قيد الدراسة للمصابين بالامراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p\leq$ 0.05) مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (5) وقد يعود السبب في ذلك الى عدم كفاءة الانابيب الكلوية وقدرتها على الاحتفاظ بالبروتينات وعدم ترشيحها ؛ حيث تخرج كميات كبيرة من البروتين عبر البول مما يؤدي الى انخفاض مستواها في مصل الدم .



الشكل (5) مستوى الالبومين في المجاميع القيد دراسة

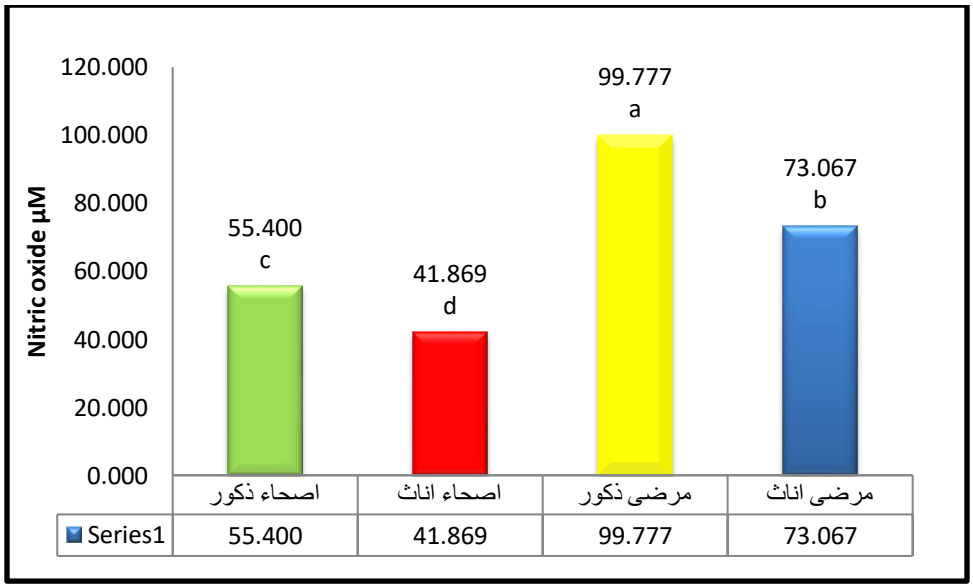
وقد يعود سبب انخفاض الالبومين في المصابين بالامراض القلبية لكلا الجنسين الى استنزافه بمحاربة الاجهاد التاكسدي المتكون نتيجة المرض كون الالبومين من مضادات الاكسدة داخلية المنشأ التي تعمل على قمع بدء سلسلة الأكسدة والاختزال وتشوترك مع حامض اليوريك والكلوتاثايون وفيتامين سي في ذلك [34] .وعند حساب تركيز الكلوبيولين وجد حدوث ارتفاع في تركيزها عند مستوى احتمالية ($p\leq 0.05$) للأشخاص المصابين بالامراض الكلوية مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (6)



الشكل (6) مستوى الكلوبيولين في المجاميع القيد دراسة

تتفق نتائج دراستنا مع ماتوصل اليه Pai حيث أوضح بارتفاع مستوى كلوبيولينات الدم بعد الإصابة بالامراض الكلوية نتيجة تحفيز الجهاز المناعي ؛ حيث يعد الكلوبيولين في الدم مكونًا رئيسيًا للبروتين الكلي ويمكن أن يرتفع في حالات المرض الالتهابي[35] .

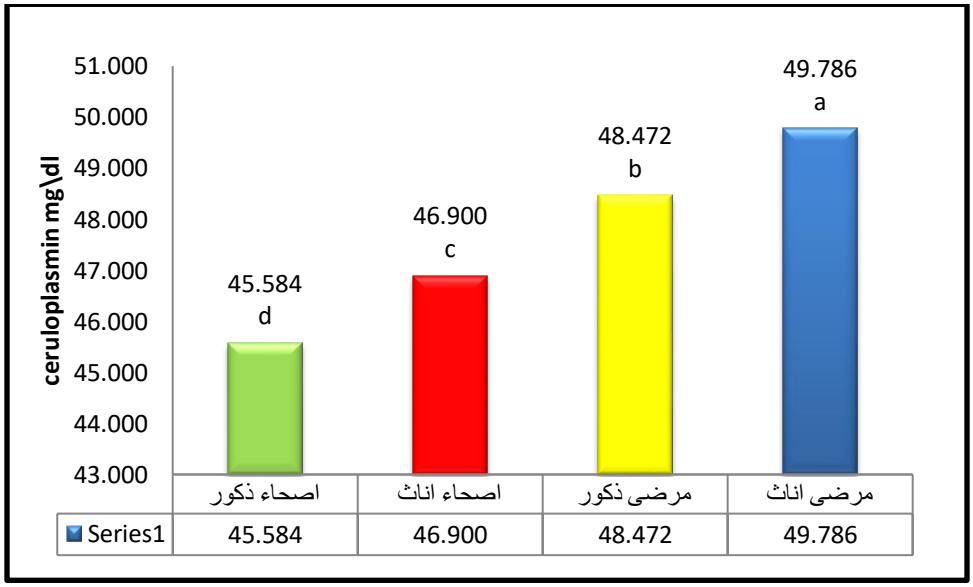
يعد قياس مستوى أوكسيد النتريك من المعايير المهمة لتقييم حالة الاجهاد التاكسدي بين المجاميع حيث أوضحت نتائجنا حدوث ارتفاع معنوي عند مستوى الاحتمالية ($p\leq 0.05$) للمصابين بالامراض الكلوية مقارنة بالاصحاء ولكلا الجنسين وسجلت مجموعة الذكور المصابين اعلى مستوى مقارنة بالاناث المصابات كما في الشكل (7) يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى إتلاف أنسجة الكلى ويعزز الالتهاب مما يؤدي إلى مزيد من إصابة الأنسجة مع تراكم الجزيئات الحيوية الضعيفة [36] ؛ ويشارك NO في العديد من العمليات الفسيولوجية الطبيعية، وكذلك في تحفيز الإجهاد التأكسدي في ظل الظروف المرضية. أكدت الدراسات أن NO يزداد في لعاب مرضى مرض الكلى المزمن في المرحلة المتوسطة ومرحلة ما قبل غسيل الكلى بالمقارنة مع مجموعة الاصحاء. من ناحية أخرى، فإن تركيز NO أقل بالمقارنة مع المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن على غسيل الكلى [37-38] . والأمر الأكثر إثارة للاهتمام هو أن تركيزات NO في اللعاب لدى مرضى الداء الكلوي بمراحله الأخيرة الذين يخضعون لغسيل الكلى انخفضت بشكل ملحوظ بعد غسيل الكلى [38-39] .



الشكل (7) مستوى أوكسيد النتريك في المجاميع القيد دراسة

تحتوي الأنابيب الكلوية على عدد كبير من الميتوكوندريا وهي ضرورية لعملية إعادة امتصاص الماء والمواد المذابة التي تتطلب الطاقة ،وبسبب وجود الميتوكوندريا التي تعتبر أكبر منتج لجذور الأكسجين حيث تزيد من قابلية الكلى للضرر الناجم عن الإجهاد التأكسدي [36] وهذا مايفسر حدوث الاجهاد التأكسدي لمرضى الكلى وارتفاع مستواه عن الاصحاء كما و قد تؤدي الجذور الحرة ومضادات الأكسدة التي يتم إنتاجها أثناء إصابة الكلى الحادة أو المزمنة إلى تفاقم مسار المرض وتلعب دورًا في التسبب في المضاعفات اللاحقة. كما يمكن أن تؤدي جذور الاوكسجين الحرة Reactive Oxygen Species وجذور النتروجين الحرة Reactive Nitrogen Species أيضًا إلى إتلاف الأحماض النووية، مما يؤدي إلى توليد مقاربات قاعدة البيريميدين والبيورين. و يُعتقد أن Oxo-2-Deoxyguanosine-8 هو المنتج الأكثر تمثيلاً للتعديلات المؤكسدة للحمض النووي ويمكن أن يرتبط بمستوى تلف الحمض النووي المؤكسد في الجسم كله [40] .

اما مستوى السيرلوبلازمين فقد ارتفع في امصال دم المصابين بالامراض الكلوية لكلا الجنسين عند مستوى احتمالية ($p\leq 0.05$) مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (8)

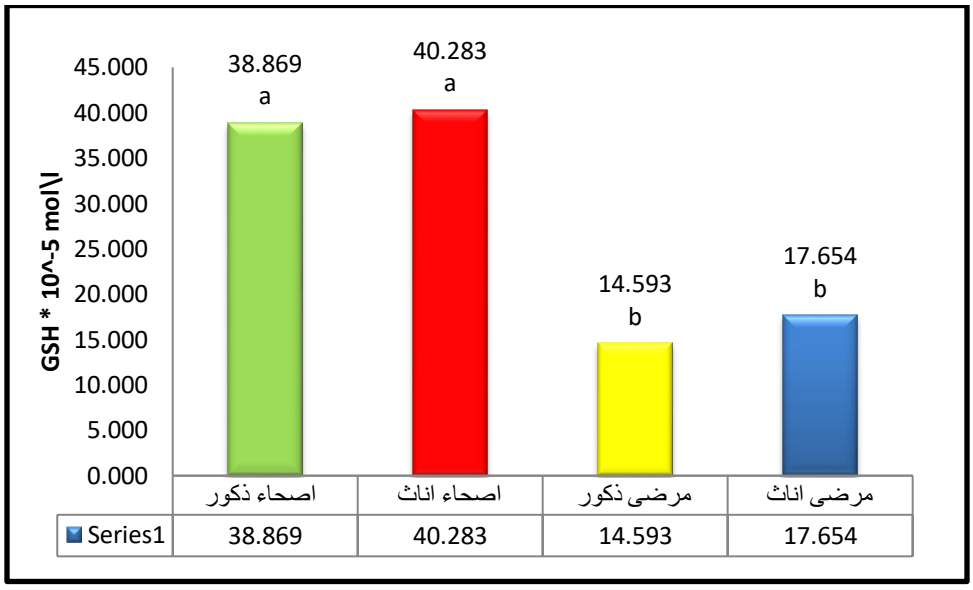


الشكل (8) مستوى السيرولوبلازمين في المجاميع القيد دراسة

السيرولوبلازمين هو مادة يتم تصنيعها وإفرازها عن طريق الكبد وكذلك الخلايا الأحادية/الضامة، ويشارك في استقلاب الحديد والنحاس [41] كما وأوضح Kennedy بوجود علاقة تربط زيادة السيرولوبلازمين

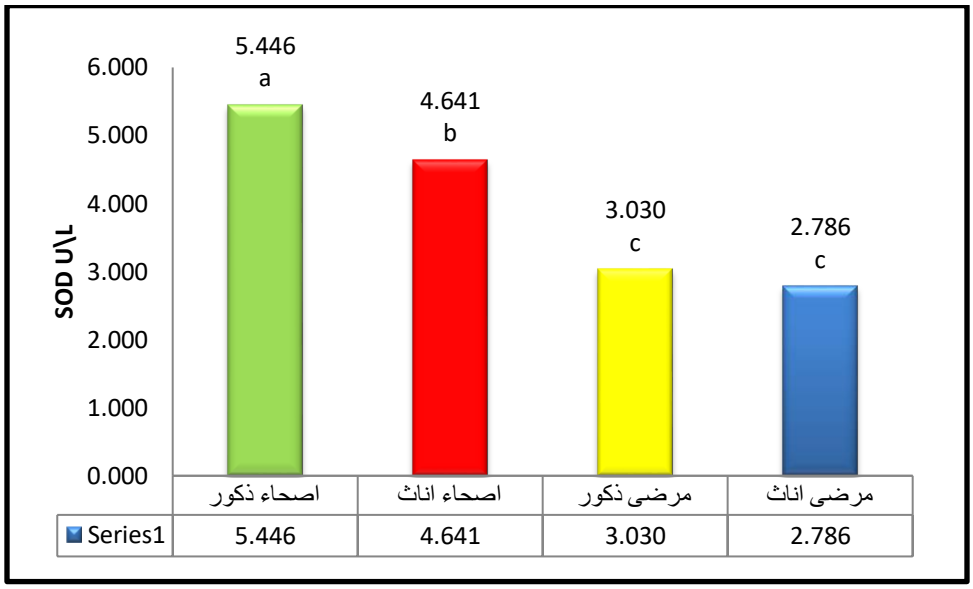
في المصل بزيادة خطر حدوث أمراض قلبية وعائية سلبية طويلة المدى وهو منظم لنشاط أكسيد النيتريك في مرضى مرض الكلى المزمن [42].

كما وبينت النتائج حدوث انخفاض في مستوى الكلوتاثايون المختزل عند مستوى الاحتمالية ($p \leq 0.05$) للمصابين بالامراض الكلوية مقارنة بالاصحاء كعينة ضابطة كما في الشكل (9)



الشكل (9) مستوى الكلوتاثايون في المجاميع القيد دراسة

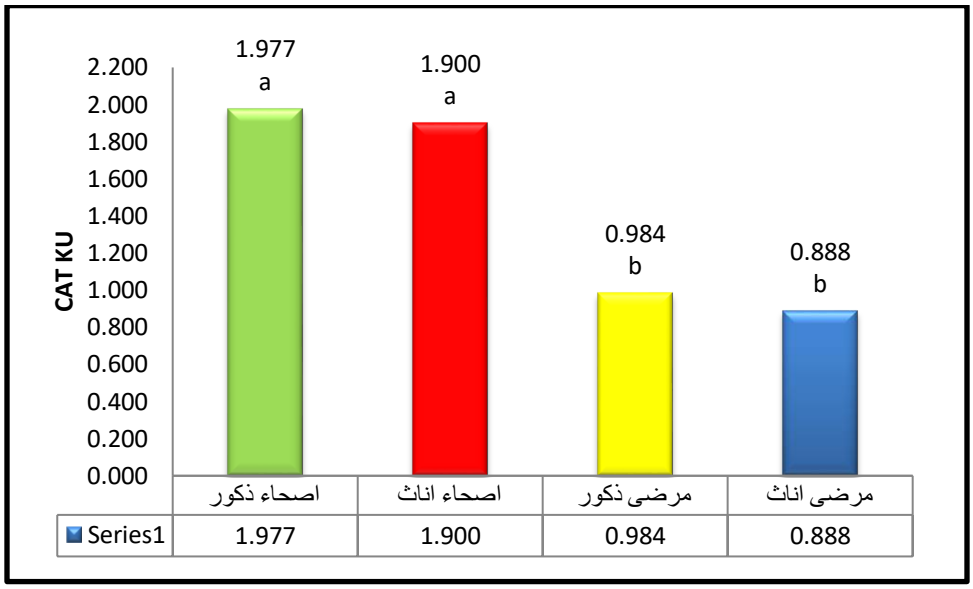
ويعد قياس مستوى الكلوتاثايون المختزل مهم جدا في معرفة مستوى مضادات الاكسدة داخل جسم المصابين بالامراض الكلوية مقارنة بالأصحاء كعينة ضابطة عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) وتبين النتائج حدوث انخفاض لكلا الجنسين كما ولم يلاحظ حدوث فروقات معنوية بين المصابين والمصابات كما في الشكل (10) ؛ يعد قياس مضادات الأكسدة مشكلة، نظرًا لوجود عدد كبير من مضادات الأكسدة المختلفة. فمن الصعب التفريق ومعرفة الأكثر أهمية . تتفق نتائج دراستنا مع ما توصل اليه Maciejczyk [30] في حدوث انخفاض في تركيز الكلوتاثايون المختزل GSH في اللعاب عند أطفال مرض الكلى المزمن، مقارنةً بالمجموعة الضابطة. كما وضح Siddik ان سبب انخفاض مستوى الكلوتاثايون عند مرضى الكلى بسبب استنزافه في محاربة الاجهاد التاكسدي اذ يعمل على اخماد جذور الاوكسجين الفعالة - Reactive oxgen radical ROS ؛ يمكن أن يؤدي انخفاض مضادات الأكسدة الخلوية ومن ضمنها الكلوتاثايون إلى تراكم ROS الداخلي الذي ينشط مسارات الإشارة مما يؤدي إلى موت خلايا الأنابيب الكلوية[43].



الشكل (10) مستوى فعالية انزيم السوبر أوكسيد ديسميوتيز في المجاميع القيد دراسة

تتفق نتائجنا مع نتائج الباحث Ben-Zvi [44] حيث أوضح وجود انخفاض في فعالية انزيم Superoxide dismutase-SOD وبعض معايير مضادات الاكسدة داخلية المنشأ لدى مرضى الكلى . كما ويعمل انزيم الـ SOD على اخماد تأثير أوكسيد النتريك الضار وتكوين البيروكسي نتريك [45] .

تبين النتائج حدوث انخفاض معنوي في مستوى فعالية انزيم الكاتليز للمصابين بالامراض الكلوية عند مستوى احتمالية ($p\leq 0.05$) مقارنة بالسيطرة كعينة ضابطة كما ولم تسجل أي فروقات بين الجنسين كما في الشكل (11)



الشكل (11) مستوى فعالية انزيم الكاتليز في المجاميع القيد دراسة

وقد يعود السبب في انخفاض مستوى انزيم الكاتليز في المرضى المصابين بامراض الكلى الى نقص التروية Ischemia وضخه التي تعتبر من منشطات الإجهاد التأكسدي، حيث تكون الميتوكوندريا المصدر الرئيسي لأنواع الأكسجين التفاعلية [46] .

أثناء الإصابة الإقفارية ischemic injury يتم إنشاء أنواع الأكسجين التفاعلية ROS، مثل البيروكسي نيتريت وجذري الهيدروكسيل في الوقت نفسه، يتم استنفاد الإنزيمات المضادة للأكسدة، مثل انزيم الكاتليز وانزيم SOD ، والكلوتاثايون بيروكسديز وقد ظهر هذا في أنسجة الكلى بعد نقص تروية الكلى والسمية الكلوية [47] .

المصادر :-

1- Venkatakrishna SS, Onyango LC, Serai SD, Viteri B. Kidney Anatomy and Physiology. In Advanced Clinical MRI of the Kidney: Methods and Protocols 2023 Nov 18 (pp. 3-12).
2- Gallardo PA, Vio CP. Functional Anatomy of the Kidney. InRenal Physiology and Hydrosaline Metabolism 2022 Sep 23 (pp. 7-28). Cham: Springer International Publishing.

3- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney International. 2011 Dec 2;80(12):1258-70.

4- Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B, Çwiklińska A, Ziętkiewicz M, Renke M, Rutkowski B. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. Kidney and Blood Pressure Research. 2011 Nov 11;34(1):12-9.

5- Ammirati AL. Chronic kidney disease. Revista da Associação Médica Brasileira. 2020 Jan 13;66:s03-9.

6- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, Bittleman D, Cruz D, Endre Z, Fitzgerald RL, Forni L. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nature Reviews Nephrology. 2017 Apr;13(4):241-57.

7- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw DD, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International. 2005 Jun 1;67(6):2089-100.

8- Clingan MJ, Zhang Z, Caserta MP, Cox KL, Gupta V, Baumgarten DA, Zhai Q, Alexander LF. Imaging Patients with Kidney Failure. Radio Graphics. 2023 Apr 13;43(5):e220116.

9- Ebert T, Neytchev O, Witasp A, Kublickiene K, Stenvinkel P, Shiels PG. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease and dialysis patients. Antioxidants & Redox Signaling. 2021 Dec 10;35(17):1426-48.

10- Darenskaya M, Kolesnikov S, Semenova N, Kolesnikova L. Diabetic nephropathy: Significance of determining oxidative stress and opportunities for antioxidant therapies. International Journal of Molecular Sciences. 2023 Aug 3;24(15):12378.

11- Duni A, Liakopoulos V, Roumeliotis S, Peschos D, Dounousi E. Oxidative stress in the pathogenesis and evolution of chronic kidney disease: untangling Ariadne's thread. International Journal of Molecular Sciences. 2019 Jul 29;20(15):3711.

12- Kao MP, Ang DS, Pall AA, Struthers AD. Oxidative stress in renal dysfunction: mechanisms, clinical sequelae and therapeutic options. Journal of Human Hypertension. 2010 Jan;24(1):1-8.

13- Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. Kidney International. 2017 Nov 1;92(5):1051-7.

14- Shang W, Huang L, Li L, Li X, Zeng R, Ge S, Xu G. Cancer risk in patients receiving renal replacement therapy: a meta-analysis of cohort studies. Molecular and Clinical Oncology. 2016 Sep 1;5(3):315-25.

15- Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. In Clinical guide to laboratory tests 1995 (pp. 1096-1096).

16- Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. Columbia University Press; 1989.

17- Young DS, Friedman RB. Effects of disease on clinical laboratory tests. 2001.

18- Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. In Clinical guide to laboratory tests 1995 (pp. 1096-1096).

19- Doumas BT, Biggs G, Arends RL, Pinto PV. Determination of serum albumin. In Standard methods of clinical chemistry 1972 Jan 1 (Vol. 7, pp. 175-188). Elsevier.

20- الراوي، خاشع محمود وخلف الله، عبد العزيز محمد، (2000) "تصميم وتحليل التجارب الزراعية"، دار الكتب للنشر. جامعة الموصل

21- Cauthen CA, Lipinski MJ, Abbate A, Appleton D, Nusca A, Varma A, Goudreau E, Cowley MJ, Vetrovec GW. Relation of blood urea nitrogen to long-term

mortality in patients with heart failure. The American Journal of Cardiology. 2008 Jun 1;101(11):1643-7.

22- Jiang H, Li J, Yu K, Yang H, Min X, Chen H, Wu T. Associations of estimated glomerular filtration rate and blood urea nitrogen with incident coronary heart disease: the Dongfeng-Tongji Cohort Study. Scientific Reports. 2017 Aug 30;7(1):9987.

23- Vanholder R, Gryp T, Glorieux G. Urea and chronic kidney disease: the comeback of the century?(in uraemia research). Nephrology Dialysis Transplantation. 2018 Jan 1;33(1):4-12.

24- Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006 Mar 9;440(7081):237-41.

25- Sakamaki I, Inai K, Tsutani Y, Ueda T, Tsutani H. Binding of monosodium urate crystals with idiotype protein efficiently promote dendritic cells to induce cytotoxic T cells. Cancer Science. 2008 Nov;99(11):2268-73.

26- Nishino T, Okamoto K, Kawaguchi Y, Hori H, Matsumura T, Eger BT, Pai EF, Nishino T. Mechanism of the conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase: identification of the two cysteine disulfide bonds and crystal structure of a non-convertible rat liver xanthine dehydrogenase mutant. Journal of Biological Chemistry. 2005 Jul 1;280(26):24888-94.

27- Kuo CF, Luo SF, See LC, Ko YS, Chen YM, Hwang JS, Chou IJ, Chang HC, Chen HW, Yu KH. Hyperuricaemia and accelerated reduction in renal function. Scandinavian Journal of Rheumatology. 2011 Mar 1;40(2):116-21.

28- Bibi G, Green Y, Nagler RM. Compositional and Oxidative Analysis in the Saliva and Serum of Predialysis Chronic Kidney Disease Patients and End-stage

Renal Failure Patients on Peritoneal Dialysis. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2008 Apr;12(2):164-70.

29- Ben-Zvi I, Green Y, Nakhoul F, Kanter Y, Nagler RM. Effects of diabetes mellitus, chronic renal failure and hemodialysis on serum and salivary antioxidant status. Nephron Clinical Practice. 2007 Feb 1;105(3):c114-20.

30- Maciejczyk M, Szulimowska J, Skutnik A, Taranta-Janusz K, Wasilewska A, Wiśniewska N, Zalewska A. Salivary biomarkers of oxidative stress in children with chronic kidney disease. Journal of Clinical Medicine. 2018 Aug 10;7(8):209.

31- González-Hernández JM, Franco L, Colomer-Poveda D, Martinez-Subiela S, Cugat R, Cerón JJ, Márquez G, Martínez-Aranda LM, Jimenez-Reyes P, Tvarijonaviciute A. Influence of sampling conditions, salivary flow, and total protein content in uric acid measurements in saliva. Antioxidants. 2019 Sep 11;8(9):389.

32- Dundar ZD, Kucukceran K, Ayranci MK. Blood urea nitrogen to albumin ratio is a predictor of in-hospital mortality in older emergency department patients. The American Journal of Emergency Medicine. 2021 Aug 1;46:349-54.

33- Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology, 11th.

34- Sies H. What is oxidative stress?. In Oxidative stress and vascular disease 1985 Jan 1 (pp. 1-8). Boston, MA: Springer US.

35- Pai AY, Sy J, Kim J, Kleine CE, Edward J, Hsiung JT, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Streja E. Association of serum globulin with all-cause mortality in incident hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2022 Oct;37(10):1993-2003.

36- Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová Ľ. Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: Implications for noninvasive monitoring and

identification of biomarkers. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2020 Jan 23;2020.

37- Pallos D, Leão MV, Togeiro FC, Alegre L, Ricardo LH, Perozini C, Ruivo GF. Salivary markers in patients with chronic renal failure. Archives of Oral Biology. 2015 Dec 1;60(12):1784-8.

38- Rezaei F, Mohhamadi R. Comparison of saliva nitric oxide between chronic kidney disease before and after dialysis and with control group. The Open Dentistry Journal. 2018;12:213.

39- Vucijak-Grgurevic M, Zvizdic F, Durak-Nalbantic A, Jahic E, Resic N, Huskic J. Significance of nitric oxyde saliva concentration of the patients with renal failure on hemodialysis. Materia Socio-medica. 2018 Dec;30(4):246.

40- Henderson PT, Evans MD, Cooke MS. Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2′-deoxy) ribonucleotide pool as source of mutations in DNA. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2010 Nov 28;703(1):11-7.

41- Fox PL, Mazumder B, Ehrenwald E, Mukhopadhyay CK. Ceruloplasmin and cardiovascular disease. Free Radical Biology and Medicine. 2000 Jun 15;28(12):1735-44.

42- Kennedy DJ, Fan Y, Wu Y, Pepoy M, Hazen SL, Tang WW. Plasma ceruloplasmin, a regulator of nitric oxide activity, and incident cardiovascular risk in patients with CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology: 2014 Mar 3;9(3):462.

43- Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. Oncogene. 2003 Oct;22(47):7265-79.

44- Ben-Zvi I, Green Y, Nakhoul F, Kanter Y, Nagler RM. Effects of diabetes mellitus, chronic renal failure and hemodialysis on serum and salivary antioxidant status. Nephron Clinical Practice. 2007 Feb 1;105(3):c114-20.

45- Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced AKI revisited: pathophysiology, prevention and future therapies. Current Opinion in Critical Care. 2014 Dec;20(6):588.

46- Su H, Wan C, Song A, Qiu Y, Xiong W, Zhang C. Oxidative stress and renal fibrosis: mechanisms and therapies. Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies. 2019:585-604.

47- Dennis JM, Witting PK. Protective role for antioxidants in acute kidney disease. Nutrients. 2017 Jul 7;9(7):718.

INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES; MAY 2024:7(2): 73-93; ISSNE 2522-7386; DOI: HTTPS://DOI.ORG/10.32441/IJMS.7.2.4

Determination of some biochemical markers and antioxidants in patients with renal diseases

Tagharid Burhan Saleh and Nuha Ali Hadi

Department of Chemistry, College of Education, University of Samarra, Samarra - Salah Eldin, Iraq.

Emails : eduhm230052@uosamarra.edu.iq, noha62@uosamarra.edu.iq

Abstract

A study was conducted to determine and evaluate the level of some biochemical variables in people with kidney disease compared to healthy people as a control sample. It was observed that the level of kidney function increased in terms of urea, uric acid, and creatine as a result of the decreased efficiency of the kidneys in filtration. While the level of total protein and albumin in the blood serum decreased as a result of their loss through the urine, while an increase in blood globulins was observed in infected male and female patients as a result of the immune response. Kidney disease may cause the development of oxidative stress, which was clearly demonstrated by the level of nitric oxide, which is a true measure of the occurrence of oxidative stress, and a decrease was found. In the most important antioxidant criteria measured for people with kidney disease, there was a decrease in the effectiveness of SOD, CAT enzyme, and ceruloplasmin, which confirms the depletion of these antioxidants to defend against damage oxidative stress formed as a result of kidney disease.

Keywords: Renal Diseases, Oxidative Stress, Nitric Oxide, Catalase, Kidney Function