

## تعیین سطح سرمی آلومینیوم و روی در بیماران تحت همودیالیز شهر کرمان

دکتر بهرام یغمائی<sup>۱</sup>، محمدرضا بذرافشانی<sup>۲</sup> و دکتر مسعود عبیری<sup>۳</sup>

### خلاصه

دیالیز یکی از روشهای مؤثر کمک درمانی است که از سال ۱۹۵۵ به بعد برای درمان مبتلایان به نارسائی کلیه خصوصاً از نوع مزمن، بکار گرفته می شود. دیالیز باعث دفع مواد زایدی همچون اوره و کراتینین از بدن می گردد. از طرف دیگر دیالیز می تواند سبب تغییراتی در غلظت سرمی بعضی از عناصر کمیاب شود، که این تغییرات ناشی از آلودگی مایع دیالیزکننده با این عناصر است. از جمله عناصر کمیابی که سطح سرمی آن در بیماران تحت همودیالیز افزایش چشمگیری نشان می دهد، آلومینیوم است. افزایش غلظت سرمی آلومینیوم، تأثیراتی بر متابولیسم آهن می گذارد. در بررسی حاضر به منظور اندازه گیری مقادیر سرمی آلومینیوم و روی در بیماران تحت همودیالیز، ۵۶ نمونه سرمی از این بیماران و ۳۶ نمونه سرمی از افراد شاهد جمع آوری و با استفاده از اسپکتروفتومتری جذب اتمی بدون شعله، مقدار آلومینیوم و روی در آنها اندازه گیری شد. نتایج بدست آمده نشان می دهد که:

- ۱- میانگین غلظت سرمی آلومینیوم در بیماران تحت همودیالیز ( $0/128 \text{ ppm} \pm 0/272$ ) نسبت به افراد شاهد ( $0/005 \text{ ppm} \pm 0/016$ ) افزایش معنی داری را نشان می دهد ( $P < 0/05$ ).
- ۲- میانگین غلظت سرمی روی در این بیماران ( $0/177 \text{ ppm} \pm 0/806$ ) نسبت به افراد شاهد ( $0/159 \text{ ppm} \pm 0/767$ ) افزایش معنی داری را نشان نمی دهد.

واژه های کلیدی: آلومینیوم سرم، روی سرم، همودیالیز

### مقدمه

وارد خون می شوند. از این میان برای نخستین بار در سال ۱۹۷۶ وجود آلومینیوم در خون بیماران تحت همودیالیز مشخص

تحقیقات انجام شده نشان داده است که متعاقب عمل همودیالیز، عناصر مختلفی، به مقدار کم از مایع دیالیز خارج شده

۱- استاد گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۲- مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۳- دکترای داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

پروتئین نمی‌باشد و با توجه به اینکه یکی از منابع تأمین روی بدن، پروتئین می‌باشد، در نتیجه بیماران در فقر نسبی روی قرار دارند و انتظار می‌رود که مقدار روی در پلاسماهای این بیماران از افراد طبیعی کمتر باشد (۶). از طرفی چون روی نقش مهمی در بدن ایفا می‌کند، کمبود آن سبب بروز اختلالاتی از قبیل تأخیر در رشد، هیپوگنادیسم، تضعیف واکنش‌های ایمنی و تأخیر در بازیابی سلامت می‌شود. بنابراین تعیین مقدار سرمی روی در چنین اختلالاتی دارای اهمیت است. کم خونی حاصل از ازدیاد مصرف روی در اثر تداخل جذب روی و آهن از دستگاه گوارش می‌باشد، زیرا روی، برداشت آهن را کاهش می‌دهد (۱۴).

### روش کار

به منظور اندازه‌گیری غلظت سرمی آلومینیوم و روی از دستگاه جذب اتمی بدون شعله شیمادزو مدل FAA 670 GV-5 استفاده شد. برای به حداقل رسانیدن آلودگی، ظروف و لوله‌های آزمایش، ابتدا با محلول ۰/۱ نرمال اسید نیتریک شسته، سپس چندین بار با آب مقطر دیونیزه تمیز گردیدند. مزیت این نوع دستگاه جذب اتمی این است که چون حجم معینی از نمونه را برداشت می‌کند لذا تغییرات ویسکوزیته بر این اندازه‌گیری نقشی ندارد و همچنین بواسطه عدم وجود شعله، تغییرات دما با گذشت زمان مطرح نمی‌باشد. در این بررسی، نمونه خونی ۵۶ بیمار تحت همودیالیز که دفروکسامین مصرف نمی‌کردند مورد استفاده قرار گرفت. سرم این بیماران بلافاصله پس از خون‌گیری و سانتریفوژ جدا، سپس به حالت انجماد در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. تمامی این بیماران در سنین بین ۳۰ تا ۵۰ سال قرار داشتند و به عنوان کنترل ۳۶ نمونه سرمی از افراد ظاهراً سالم در همین محدوده سنی انتخاب گردیدند. میزان غلظت این عناصر در سرم بیماران و افراد کنترل بر اساس منحنی‌های استاندارد روی و آلومینیوم مورد سنجش قرار گرفت. آزمون آماری بکار رفته در این تحقیق t-test می‌باشد.

### نتایج

در این پژوهش، غلظت سرمی کاتیون‌های آلومینیوم و روی در بیماران تحت همودیالیز مورد بررسی قرار گرفت. از ۵۶ نمونه‌ای که از بیماران تحت همودیالیز تهیه شده بود، در تمامی موارد اختلاف چشمگیری بین مقادیر آلومینیوم سرم آنان نسبت به افراد طبیعی وجود داشت. میانگین غلظت سرمی آلومینیوم این بیماران افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان داد. بیشتر

شد (۱۶). پس از بررسی‌های لازم آشکار شد که به علت آلودگی مایع دیالیز با آلومینیوم که به صورت ترکیبات آلوم (Alum) به منظور تصفیه آب به آن اضافه می‌شود وارد جریان خون شده و به علت تشابه با آهن به پروتئین انتقال‌دهنده آن یعنی ترانسفرین متصل می‌شود (۳). از طرفی به علت افزایش غلظت فسفات در خون این بیماران، متعاقب عمل دیالیز حالت هیپرفسفاتمی ایجاد می‌شود. جهت کاهش فسفات لازم است از ترکیبات آلومینیوم استفاده کنند و به این ترتیب از دو راه فوق، مقدار زیادی آلومینیوم وارد بدن این افراد می‌گردد که عوارض متعددی بدنبال دارد (۹).

مسمومیت با آلومینیوم در بیمارانی که دارای نارسائی کلیوی مخصوصاً از نوع مزمن هستند و مجبور به استفاده از همودیالیز می‌باشند در چند سال اخیر توسط محققین مختلف در سراسر دنیا گزارش شده است. بر طبق این مطالعات متعاقب عمل دیالیز، این بیماران به نرمی استخوان (۱۶)، کم خونی (۱۹) و انسفالوپاتی (۷)، مبتلا می‌گردند. یکی از علل بروز این عوارض انتقال آلومینیوم موجود در مایع دیالیز به جریان خون و اتصال به پروتئین‌های موجود در پلاسما، کاهش دفع فسفر، افزایش اوره خون و کاهش ویتامین D<sub>۳</sub> می‌باشد. کم خونی به علت کاهش میزان اریتروپوئین است (۲). همانطوریکه ذکر گردید عنصر آلومینیوم در بیماران تحت همودیالیز از غشاء دیالیز عبور کرده، وارد خون می‌شود و سرانجام به ترانسفرین اتصال می‌یابد و تداخل آن از همین مرحله آغاز می‌گردد (۱۰). این مداخله سبب می‌شود که برداشت آهن توسط ترانسفرین کاهش یافته، در نتیجه کلیه پارامترهای وابسته به آهن دچار اختلال و کاهش مقدار گردند. سنتز هم به طور اختصاصی کاهش یافته، ایجاد کم خونی می‌کند (۱۹). این نوع کم خونی از نوع میکروسیتیک هیپوکرومیک است. آزمایش‌های کمی نشان داده است که بیشترین مقدار آلومینیوم در هسته و پس از آن در میتوکندری سلول یافت می‌گردد. در هسته سلول، بیشتر آلومینیوم به هیستون موجود در کروماتین متصل می‌شود. این امر نشان‌دهنده آن است که آلومینیوم یکی از عوامل بروز بیماری Alzheimer در این بیماران است (۵). داروی لازم برای درمان و استخراج آلومینیوم در این بیماران دفروکسامین است که قادر به جدا کردن آلومینیوم از ترانسفرین بوده و می‌تواند کمک بزرگی در درمان این بیماران باشد (۷).

جیره غذایی بیماران تحت همودیالیز حاوی مقدار کمی پروتئین است، زیرا، کلیه قادر به دفع اوره ناشی از کاتابولیسم

جدول ۱: غلظت‌های سرمی روی و آلومینیوم در بیماران کلیوی تحت همودیالیز

غلظت کاتیون در سرم	میانگین $\pm$ انحراف معیار (ppm)	تعداد نمونه‌ها	مقدار P
روی	نحت همودیالیز شاهد	۵۶ ۳۶	NS*

\* معنی دار نیست NS

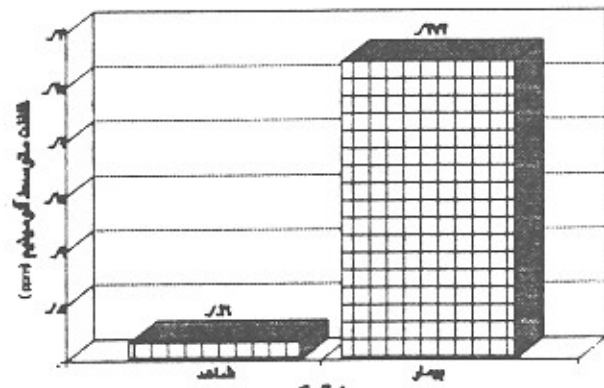
اهمیتی که آلومینیوم امروزه در بررسی‌های بیوشیمیائی و بالینی دارد به واسطه نقش آن در ایجاد عوارضی است که در بیماران کلیوی تحت همودیالیز کاملاً مشهود است (۸). برخی از محققین غلظت آلومینیوم سرم این بیماران را ۷۰۰-۲۰۰ میکروگرم در دسی لیتر گزارش نموده‌اند (۱۳). آزمایشات نشان داده است که اولاً ترانسفرین عامل اصلی انتقال آهن و آلومینیوم به میتوکندری است و ثانیاً آلومینیوم سبب کاهش سنتز هم، توسط میتوکندری می‌گردد و این امر احتمالاً بدین علت موجب بروز کم خونی در این بیماران می‌گردد (۱۵).

به علاوه تغییرات pH پلاسما در بیماران کلیوی و پیدایش اسیدوز نیز می‌تواند بر اتصال آهن به ملکول ترانسفرین تأثیر گذاشته و در متابولیسم آهن اختلال ایجاد نماید (۱۵). آزمایشات *in vitro* نشان داده است که آهن در pHهای پائین، از ملکول ترانسفرین جدا شده و عناصر دیگری از جمله آلومینیوم امکان می‌یابد تا جای آهن را اشغال نماید (۱۵). دلیلی که در این مورد می‌توان ارائه داد این است که افزایش غلظت پروتون از میزان تمایل کاتیونی به جایگاه اتصال می‌کاهد (۱).

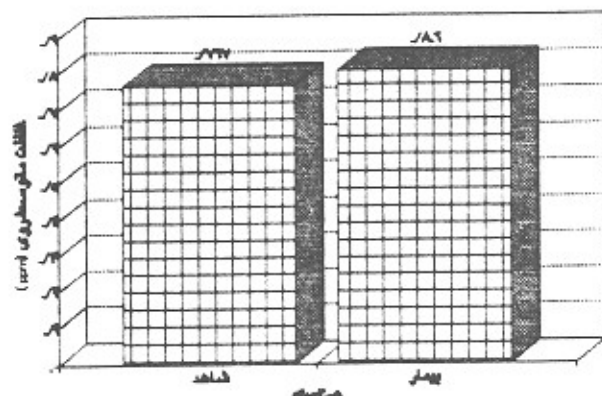
پس از اتصال آهن و ترانسفرین به یکدیگر و تشکیل کمپلکس مربوطه، مرحله بعدی در راه متابولیسمی آهن اتصال به گیرنده ترانسفرین در سطح غشاء سلولی است. این گیرنده‌ها گلیکوپروتئینی بوده و کمپلکس آهن و ترانسفرین پس از اتصال با گیرنده وارد سلول می‌شود. با توجه به تحقیقاتی که بر روی هپاتوسیت‌ها انجام گرفته، مشخص شده که آلومینیوم در این مرحله نیز قادر به تداخل در متابولیسم آهن می‌باشد (۱۲). نشان داده شده که آلومینیوم در مرحله سنتز هم با آهن تداخل متابولیسمی ایجاد می‌کند. در تأیید این مطلب می‌توان تغییر غلظت پارامترهای مربوط به متابولیسم آهن در حضور آلومینیوم را ذکر نمود. مثلاً مقدار هم، TIBC، فریتین به نسبت‌های متفاوت

این افراد دچار هیپروآلومینیومی بودند (نمودار شماره ۱). در مورد عنصر روی اختلاف معنی داری بین میانگین غلظت سرمی آن نسبت به نمونه‌های کنترل به چشم نمی‌خورد (نمودار شماره ۲)، هرچند میانگین غلظت سرمی روی در افراد دیالیزی نسبت به نمونه‌های کنترل افزایش جزئی نشان می‌داد. جدول شماره ۱ میانگین غلظت سرمی آلومینیوم و روی را در بیماران کلیوی تحت همودیالیز با گروه شاهد نشان می‌دهد.

نمودار ۱: مقایسه غلظت متوسط آلومینیوم در سرم بیماران کلیوی تحت همودیالیز و افراد شاهد



نمودار ۲: مقایسه غلظت متوسط روی در سرم بیماران کلیوی تحت همودیالیز و افراد شاهد



### بحث و نتیجه‌گیری

شبهات ساختمانی آلومینیوم و آهن سبب شده است که این دو عنصر برای اتصال با آپوترانسفرین با یکدیگر رقابت نمایند، لذا آلومینیوم می‌تواند باعث کاهش اتصال آهن به ترانسفرین گردیده و در نتیجه مقدار آهن سرم کاهش می‌یابد (۱۵).

کاهش می‌یابد (۱).

میزان غلظت سرمی آلومینیوم در افراد تحت همودیالیز به میزان چشمگیری بالاتر از حد طبیعی است که مشابه نتایج سدمان (Sedman) در سال ۱۹۸۴ می‌باشد. وی همچنین، رابطه بین بالا بودن سطح سرمی آلومینیوم با درد استخوان، اختلال حواس و دیگر نشانه‌های مسمومیت با آلومینیوم را گزارش کرده است (۱۸).

از آنجائی که این بیماران باید محدودیت مصرف پروتئین داشته باشند (پروتئین منبع غنی از روی است) انتظار می‌رود که میزان روی در سرم آنان کاهش نشان دهد پروتئین منبع غنی از روی است (۶). این تحقیق نشان می‌دهد که غلظت روی در سرم افراد همودیالیزی به مقدار ناچیزی بالاتر از غلظت آن در سرم افراد سالم است که این مطلب با تحقیقات دیوید (David) در سال ۱۹۸۳ مغایرت دارد (۶)، که احتمالاً ناشی از بی‌توجهی

بیماران به رژیم غذایی خود می‌باشد.

در این بررسی مشخص شد که این افراد دچار مسمومیت با روی نیستند، زیرا سطح سرمی روی در این افراد در حد طبیعی (بین ۱/۵ - ۵/۵) است. بر اساس نتایج این مطالعه توصیه‌های لازم در مورد بیماران همودیالیزی به شرح زیر است: ۱- در مورد آب مصرفی دستگاه دیالیز دقت لازم انجام پذیرد که میزان املاح آن نسبت به میزان املاح بدن در حد طبیعی باشد تا از افزایش ناخواسته عناصر مختلف (بخصوص عناصر کمیاب) در سرم این بیماران جلوگیری بعمل آید.

۲- به منظور کاهش عوارض ناشی از افزایش غلظت آلومینیوم در سرم این افراد باید از داروی دفروکسامین استفاده شود. این دارو هم‌اکنون برای درمان انسفالوپاتی دیالیزی و استئومالاسی دیالیزی بکار می‌رود (۷). دفروکسامین، آلومینیوم را به‌طور تدریجی دفع می‌کند (۴).

## Summary

Determination of the Serum Level of Aluminium & Zinc in Hemodialysis Patients in Kerman, Iran

B. GH. Yaghmaie PhD<sup>1</sup>; M.R. Bazrafshani MS<sup>2</sup>; and M. Abiri, Phar<sup>3</sup>

1. Professor of Biochemistry, Afzalipour Medical School, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

2. Academic Member of Biochemistry, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

3. Pharmacist, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*Dialysis is one of the effective methods which has been used since 1955 for the treatment of patients suffering from renal failure (more often of its chronic type). The dialysis results in the elimination of waste materials like urea and creatinine from the body, on the other hand, it can affect the serum concentration of some trace elements due to the contamination of the dialysis fluid. Aluminium is one of trace elements which its serum level increases in patient undergoing hemodialysis. This increase of serum concentration of aluminium, affects the metabolism of iron. In this study, the serum level of aluminium and zinc in patients subjected to hemodialysis were evaluated. The subjects were 56 hemodialysis patient and the control were 36 healthy appearing people. Aluminium and zinc serum concentration determined using flameless atomic absorption spectroscopy. The results indicated that:*

1) *The mean serum concentration of aluminium ( $0.272 \pm 0.128$  ppm) shows a significant increase in the patient group, compared with the control group ( $0.016 \pm 0.005$  ppm) ( $P < 0.05$ ).*

2) *The mean serum concentration of zinc ( $0.806 \pm 0.177$  ppm) in these patients shows no significant increase compared with control group ( $0.767 \pm 0.159$  ppm).*

*Journal of Kerman University of Medical Sciences 1994;(1):166-170*

*Key Words: Serum Aluminium, Serum Zinc, Hemodialysis*

### References

1. بذرافشانی محمدرضا: بررسی اثرات آلومینیوم و کرم بر متابولیسم آهن در بیماران همودیالیز آزمایشات Invivo و Invitro پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۶۹.
2. Alfrey AC: Aluminium in blood. *Adv clin chem* 1983;23:69-71.
3. Alfrey AC, Hegg P, et al: Metabolism and Toxicity of Aluminium in renal failure. *J Chemistry Nutrition* 1980;33:1509-1516.
4. Arcasoy A, Cavdar A: Effects of zinc supplementation of linear growth in beta-thalasemia. *Am J Hematol* 1987;24: 127-136.
5. Crapper DP, Quittkat S, et al: intranuclear aluminium content in Alzheimer's disease dialysis encephalopathy and experimental aluminium encephalopathy. *Acta Neuropathol* 1980;50:19-24.
6. David Z, Lerm E: Care of the renal patient. 9th ed. Philadelphia, WB Sunders, 1983;p41.
7. Ellenhorn MJ, Barceloux D: Medical toxicology, diagnosis and treatment of human poisoning. 1st ed. New York, Elsevier Science Publishing company Inc, 1988;pp1009-1011.
8. Fell GS: Trace metal in renal failure. In Taylor A (ed): Aluminium and other trace elements in renal disease, London, Tindall, 1986;pp325-331.
9. Fleming L, Stewart W, et al: The effect of oral Aluminium therapy on plasma aluminium levels in patients with CRF in an area with low water. *Aluminium Clin Nephrol* 1982;17:22-27.
10. Ganrot PO: Metabolism and possible health effects of aluminium environmental health perspectives. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1986, Vol 65:363-441.
11. Kaehny WD, Alferey AC, et al: Aluminium transfer during hemodialysis *Kidney Int* 1977;12:361-365.
12. Kenneth RA, cudkowicz K: Effect of iron chelators on the transferrin receptor on K562 cells. *J Biol Chem* 1984;256: 12970-12977.
13. Ladurner G, Wamschinek O, et al: Neurophysiological findings and serum aluminium in dialysis encephalopathy. *Eur Neurol* 1982;21:335-336.
14. Leichtmann GA, Sirin MD: Update on trace elements comprehensive therapy. Chicago, Saunders, 1991;pp42-48.
15. Moshtaghie AA: Inter - relationship between iron and aluminium metabolism in man. U.K.The University of New Castle Upon Tyne, 1980
16. Pierides AM, Edwards WG: Hemodialysis encephalopathy with osteomalacia fractures and muscle weakness. *Kidney Int* 1980; 18:115-124.
17. Schreeder MT, Farero MS, et al: Dialysis encephalopathy and aluminium exposure an epidemiologic analysis. *J Chronic Dis* 1983;36:581-593.
18. Sedman AB, Wilkening GN: Clinical and laboratory observation, encephalopathy in childhood secondary to aluminium toxicity. *J Pediatr* 1984;105:836-838.
19. Short AJ, Winney RG, et al: Reversible microcytic hypochrom anemia in dialysis patients due to aluminium intoxication. *Proc Eur Dial Transplant Association* 1980;17:226-233.