مقایسه شاخص‌های آنتی اکسیدانی سرم در بیماران بتا تالاسمی ماژور و مینور

دکتر جعفر نوروززاده*[۱]؛ ابراهیم افتخار[۲]؛ محسن چیانی[۲]؛ دکتر ساسان حجازی[۳]

چکیده

مقدمه: *در بیماران بتاتالاسمی ماژور رسوب زنجیره‌های جفت‌نشده هموگلوبین موجب آزاد شدن هم و آهن می‌شود که این امر منجر به تولیدِ گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن می‌گردد. پیامد دریافت مکرر خون در این بیماران، برهم‌خوردن تعادل آنتی‌اکسیدان/پراکسیدان و آسیب سلولی می‌باشد. هدف از این تحقیق ارزیابی سطوح شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سرم در بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور در مقایسه با گروه‌های کنترل می‌باشد.*

مواد و روش‌ها: *در این تحقیق مورد-شاهدی، بیماران بتاتالاسمی ماژور و افراد مینور (به‌ترتیب ۱۶-۲ سال و ۴۶ - ۲۹ سال؛ تعداد هر کدام ۲۰ نفر) به‌همراه دو گروه شاهد ۲۰ نفری که از نظر سن و جنس با بیماران هم‌خوانی داشتند، انتخاب شدند. مقادیر گلوتاتیون، فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز سرم با روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از آزمون تی تجزیه و تحلیل گردیدند.*

یافته‌ها: *سطوح گلوتاتیون بیماران بتاتالاسمی ماژور در مقایسه با گروه کنترل، کاهش چشم‌گیری نشان داد ($p<$ ۰/۰۵) . بین فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز بیماران ماژور نسبت به گروه شاهد اختلافی مشاهده نشد. تفاوتی در مارکرهای آنتی‌اکسیدان در بیماران گروه مینور در مقایسه با گروه شاهد مشاهده نشد. مقایسه دو گروه بیمار با همدیگر نشان داد که سطوح گلوتاتیون و فعالیت کاتالاز به‌ترتیب در بیماران ماژور نسبت به افراد مینور از کاهش و افزایش معناداری برخوردار است ($p<$ ۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *در مجموع، یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده برهم‌خوردن تعادل آنتی‌اکسیدانی در بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌باشد که مشخصه آن کاهش شدید گلوتاتیون و افزایش فعالیت کاتالاز در این بیماران نسبت به افراد مینور می‌باشد. شرایطی که در نهایت بیماران ماژور را مستعد آسیب‌های سلولی و بافتی می‌گرداند. شاید دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها بتواند نقش حفاظتی درمقابل این آسیب‌ها داشته باشد.*

کلیدواژه‌ها: *بتاتالاسمی ماژور، بتاتالاسمی مینور، آنتی‌اکسیدان، گرانباری آهن.*

«دریافت: ۸۶/۵/۲۸ پذیرش: ۸۷/۲/۳»

---

۱. استاد بیوشیمی، دانشکده علوم پزشکی ارومیه

۲. کارشناس ارشد بیوشیمی، دانشکده علوم پزشکی ارومیه

۳. استادیار انکولوژی، دانشکده علوم پزشکی ارومیه

***عهده‌دار مکاتبات:** ارومیه، نازلو، دانشکده علوم پزشکی، گروه بیوشیمی و تغذیه، تلفن: ۰۹۱۳۳۴۶۱۹۹۷

Email: jnouroozzadeh@yahoo.co.uk

مقدمه

بتاتالاسمی، ناهنجاری ژنتیکی است که از نظر شدت، فنوتیپ‌های بالینی شامل بتاتالاسمی هتروزیگوس خاموش (بتاتالاسمی مینور) و بتا-تالاسمی ماژور وابسته به دریافت مکرر خون را دربر می‌گیرد. در تمامی اشکال بتاتالاسمی، کاهش یا فقدان سنتز زنجیره بتاهموگلوبین وجود دارد (۱). در بتاتالاسمی ماژور به‌علت نقصان سنتز زنجیره بتا، غلظت هموگلوبین A ($\alpha_2 \beta_2$) شدیداً کاهش می‌یابد. در نتیجه مقدار زیادی زنجیره‌های آلفای هموگلوبین جفت‌نشده در پیش‌سازهای اریتروئیدی ایجاد می‌شود که پیامد آن خون‌سازی ناموثر و کوتاه شدن طول عمر گلبول قرمز می باشد (۴-۲). مطالعات نشان داده که زنجیره‌های آلفاهموگلوبین افزایش‌یافته به آسانی اکسید شده، هم آن آزاد شده و با سرعتی معادل هشت برابر هموگلوبین طبیعی تولید آنیون سوپراکسید می‌کند (۳). از سوی دیگر دریافت مکرر خون در این بیماران گرانباری[1] آهن ایجاد می‌کند (۲). آهن عامل اصلی در واکنش فنتون به‌حساب می‌آید که تولید رادیکال‌های هیدروکسیل، یک اکسیدان قوی را موجب می‌شود. رادیکال‌های هیدروکسیل از طریق میانکنش با بیومولکول‌ها موجب اکسیداسیون پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی می‌گردند، فرایندی که در نهایت، کاهش طول عمر گلبول قرمز و همولیز آن را موجب می‌گردد. برقراری یک تعادل آنتی‌اکسیدانی مناسب در بیماران بتاتالاسمی می‌تواند گلبول‌های قرمز را از آسیب اکسیداتیوی که منجر به همولیز و تظاهرات بالینی آن می‌شود، مصون بدارد (۷-۵). سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی، آنزیمی و غیر آنزیمی، برای پاکسازی عوامل اکسیدان در بدن تکامل یافته‌اند. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل سوپراکسیددیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز و ترکیبات آنتی‌اکسیدان شامل گلوتاتیون، ویتامین C و ویتامین E می‌باشد (۸). در مطالعات گذشته افزایش تمایل LDL (لیپوپروتئین با چگالی پایین) به اکسیداسیون، کاهش سطوح ویتامین E و افزایش مالون‌دی‌آلدهید (به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی) در این بیماران نشان داده شده است (۲ و ۹).

دو ویژگی متمایزکننده تحقیق حاضر از مطالعاتی که در این زمینه صورت پذیرفته‌اند، عبارتند از : الف) انتخاب دو گروه کنترل جداگانه که از نظر سن و جنس کاملاً با بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور تطابق داشتند. سن یکی از عواملی است که می‌تواند سطوح آنتی‌اکسیدان‌ها به‌ویژه گلوتاتیون را تحت تأثیر قرار دهد (۱۰ و ۱۱)؛ ب) سنجش همزمان مارکرهای آنتی‌اکسیدان (گلوتاتیون، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز) در سرم که تاکنون تغییرات این مارکرها در سرم بیماران بتاتالاسمی گزارش نشده است. این امر می‌تواند شواهد و اطلاعات بیشتری درباره فعل و انفعالات آنتی‌اکسیدانی در سرم این بیماران در اختیار قرار دهد. بدین منظور برآن شدیم که در پژوهش حاضر سطوح شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی سرم شامل گلوتاتیون، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور را در مقایسه با گروه‌های شاهد مورد ارزیابی قرار دهیم.

۱. افزایش کل آهن بدن در نتیجه افزایش عرضه آن نسبت به نیاز بدن را گرانباری آهن گویند که در این شرایط آهن در بافت‌ها تجمع می‌یابد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق مورد- شاهدی،۴۰ بیمار (۲۰ بیمار بتاتالاسمی ماژور و ۲۰ بیمار بتاتالاسمی مینور) و ۴۰ نفر گروه شاهد (۲۰ نفر کنترل ماژور و ۲۰ نفر کنترل مینور) انتخاب شدند. تمامی بیماران و افراد گروه کنترل از نظر سن و جنس هم‌خوانی داشتند. بیماران بتاتالاسمی ماژور، بسته به سن و بزرگی طحال هر ۶-۲ هفته یا به‌طور میانگین هر ۴ هفته یک‌بار packed red cell (۱۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم) دریافت می‌کردند. علاوه بر این، آن‌ها داروی دسفرال به‌عنوان آهن‌زدا مصرف می‌نمودند. تجویز دسفرال، بعد از ۱۳-۸ تزریق اول خون و یا با رسیدن سطح فریتین به ۱۰۰۰ میکروگرم در لیتر آغاز می‌گردید. دسفرال ۵-۱ بار در هفته به صورت زیر جلدی به مدت ۱۲-۱۰ ساعت در طول شب تزریق می‌گردید. پدران و یا مادران بیماران بتاتالاسمی ماژور به‌عنوان افراد مینور در نظر گرفته شدند. آن‌ها فاقد علایم بیماری تالاسمی و دارای زندگی عادی بودند که نیازی به دریافت خون نداشتند. گروه‌های شاهد از بین افراد سالم یا حداقل افرادی که اختلالاتی در متابولیسم آهن یا بیماری مزمنی مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی و اختلال همولیتیک نداشتند، انتخاب گردیدند. آن‌ها سیگاری نبودند و دارویی مصرف نمی‌کردند.

از بیماران بتاتالاسمی ماژور قبل از دریافت خون و نیز از بیماران بتاتالاسمی مینور و گروه‌های شاهد مقدار ۵ میلی‌لیتر خون ناشتا گرفته شد. پس از لخته شدن، نمونه‌های خون برای تهیه سرم در ۱۵۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ شدند. سرم‌های جداسازی‌شده در میکروتیوب‌های ۰/۵میلی‌لیتری ریخته شد و تا زمان انجام آزمایش در فریزر در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند.

گلوتاتیون با روش آنزیمی چرخه‌ای و به کمک معرف المن یا دی تیونیترو بنزوییک اسید با استفاده از نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات و گلوتاتیون ردوکتاز به‌عنوان عوامل احیاکننده در طول موج ۴۱۲ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۲).

سنجش فعالیت کاتالاز با استفاده ازروش Purpald در طول موج ۵۵۰ نانومتراندازه‌گیری شد (۱۳). سنجش فعالیت سوپراکسیددیسموتاز نیز براساس مهار احیا نیتروبلوتترازولیوم در طول موج ۵۶۰ نانومتر اندازه‌گیری شد (۱۳).

از تمامی بیماران رضایت‌نامه کتبی دریافت شد و آن‌ها را از اهداف طرح آگاه ساختیم.

برای تحلیل داده‌ها از آزمون تی استفاده شد. نتایج به‌صورت میانگین و انحراف‌معیار ذکر شده‌اند. نمونه‌گیری با توان ۹۰ درصد و سطح خطای ۵ درصد انجام شده است. سطح اطمینان نمونه‌ها ۹۵ درصد بوده است.

یافته‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه شامل ۲۰ بیمار بتاتالاسمی ماژور (۱۱ پسر و ۹ دختر؛ محدوده سنی ۱۶-۲ سال) و ۲۰ نفر به‌عنوان گروه شاهد (۱۲پسر و ۸ دختر؛ محدوده سنی ۸-۱ سال) و نیز ۲۰ بیمار بتاتالاسمی مینور (۸ مرد و ۱۲ زن؛ محدوده سنی ۲۹ تا ۴۶ سال) به‌همراه ۲۰ نفر گروه کنترل شاهد (۱۰ مرد و ۱۰ زن؛ محدوده سنی ۵۰-۳۰ سال) بودند.

سطوح آهن و فریتین بیماران ماژور به‌ترتیب ۲/۵ و ۳۹ برابر نسبت به گروه کنترل افزایش داشتند. مقایسه دو گروه بیمار از نظر شاخص‌های بالینی نشان‌دهنده افزایش قابل توجه سطوح آهن (p=۰/۰۰۱)، فریتین (p=۰/۰۰۱)، آسپارتات آمینو ترانسفراز (p=۰/۰۰۱)، آلانین آمینوترانسفراز (p=۰/۰۰۱)، لاکتات‌دهیدروژناز (p=۰/۰۱) و آلکالن فسفاتاز (p=۰/۰۰۱) در بیماران ماژور نسبت به مینور می‌باشد. در جدول ۱ نتایج داده‌های بالینی بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور در مقایسه با گروه‌های شاهد ذکر گردیده است.

سطوح سرمی گلوتاتیون، به‌عنوان یک مارکر آنتی‌اکسیدان مهم، در بیماران ماژور کاهش چشم‌گیری نسبت به گروه شاهد نشان داد (p=۰/۰۰۱)، در حالی‌که فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در دو گروه از تفاوت معناداری برخوردار نبودند. زمانی که دو گروه بیمار از نظر مارکرهای آنتی‌اکسیدان با یکدیگر مقایسه شدند، به‌ترتیب افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (p=۰/۰۱) و کاتالاز (p=۰/۰۱) و کاهش گلوتاتیون (p=۰/۰۰۱) در بیماران بتاتالاسمی ماژور نسبت به افراد مینور مشاهده شد. در جدول ۲ نتایج مارکرهای آنتی‌اکسیدانی بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور نسبت به گروه‌های شاهد آمده است.

در بیماران بتاتالاسمی ماژور بین آهن با آسپارتات آمینوترانسفراز (p=۰/۰۰۱؛ r=۰/۷۰۹)، آهن با آلانین آمینوترانسفراز (p=۰/۰۰۱ ؛ r=۰/۷۰۶) و فریتین با آلانین آمینوترانسفراز (p=۰/۰۳۱؛ r=۰/۵۰۶) ارتباط مستقیم و معناداری مشاهده شد.

جدول ۱– داده‌های بالینی بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور در مقایسه با گروه‌های کنترل (میانگین± انحراف معیار).

متغیرها	بیماران ماژور (n=۲۰)	شاهد ماژور (n=۲۰)	بیماران مینور (n=۲۰)	شاهد مینور (n=۲۰)
سن (سال)	۷/۶۷ ± ۴/۲۲	۱۰/۲ ± ۵/۵۴	۳۵/۸ ± ۵/۴۵	۳۶/۶۵ ± ۶/۲۸
آهن (µg/dL)	۱۶۰/۹۷ ± ۴۵/۵۴ a#,b#	۶۱/۱۶ ± ۲۳/۴۲	۶۲/۸ ± ۲۷/۷۲	۷۱/۷ ± ۲۲/۷
فریتین(µg/dL)	۱۳۳۴ ± ۳۸۷/۷ a#,b#	۵۰/۲۴ ± ۳۴/۱۵	۹۱/۶۳ ± ۱۶۲/۷	۶۴/۶ ± ۶۴/۹
آسپارتات آمینوترانسفراز(U/L)	۳۹/۹ ± ۸۲/۸۹ a#,b#	۲۷/۰۵ ± ۵۴/۷	۱۰/۲۱ ± ۳۷/۴۷	۱۹/۰۵ ± ۴۳/۹۵
آلانین آمینوترانسفراز (U/L)	۲۴/۴۳ ± ۴۳/۵ a#,b#	۱۱/۴ ± ۲۳/۵	۸/۶۶ ± ۲۴/۸۴	۱۴/۱۳ ± ۲۴/۵۲
لاکتات دهیدروژناز(U/L)	۹۲/۸ ± ۱۹۲/۸۴ b*	۴۹/۹۶ ± ۱۶۷/۶۵	۳۱/۸۷ ± ۱۳۲/۸۴	۳۸/۲۱ ± ۱۴۵/۶۵
آلکالن فسفاتاز (U/L)	۱۳۵/۱۴ ± ۳۳۳/۹۴ b#	۱۷۱/۶ ± ۳۱۲/۴	۲۹/۶۳ ± ۱۴۰/۱۵	۲۹/۳۸ ± ۱۳۶/۴

a: تفاوت معنادار با شاهد ماژور (p <۰/۰۵)

b: تفاوت معنادار با بیماران مینور (p <۰/۰۵)

#: (p=۰/۰۰۱)

*: (p= ۰/۰۱)

جدول ۲- نتایج مارکرهای آنتی اکسیدان بیماران بتا- تالاسمی ماژور و مینور در مقایسه با گروه‌های شاهد (میانگین±انحراف معیار).

متغیرها	بیماران ماژور (n=۲۰)	شاهد ماژور (n=۲۰)	بیماران مینور (n=۲۰)	شاهد مینور (n=۲۰)
گلوتاتیون (µmol/L)	۰/۱۸ ± ۰/۱۳ a#,b#	۰/۵۶ ± ۰/۴۶	۰/۳۹ ± ۰/۳۸	۰/۵۸ ± ۰/۴۴
آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (چگالی نوری)	۰/۳۴ ± ۰/۰۱ b*	۰/۳۳ ± ۰/۰۲	۰/۳۱ ± ۰/۰۲	۰/۳۳ ± ۰/۰۲
آنزیم کاتالاز (mg/L)	۴۷/۴ ± ۱۰/۳۵ b*	۴۹/۸ ± ۹/۷۴	۳۹/۹ ± ۱/۳۵	۳۳/۵۶ ± ۱/۰۵

a: تفاوت معنادار با شاهد ماژور (P <۰/۰۵) b: تفاوت معنادار با بیماران مینور (p <۰/۰۵)

#: (p=۰/۰۰۱) *: (p=۰/۰۱)

بحث

در این مطالعه سطوح سرمی گلوتاتیون بیماران بتاتالاسمی ماژور در مقایسه با گروه شاهد کاهش شدیدی (۳۲٪) نشان داد، در حالی‌که بیماران بتاتالاسمی مینور از این نظر با گروه شاهد اختلافی نداشتند. گلوتاتیون نقش کلیدی در مقاومت سلولی علیه آسیب‌های اکسیداتیو و در مجموع حفظ هموستاز سلولی ایفا می‌کند (۱۴). چاکرابورتی و همکارانش کاهش سطوح گلوتاتیون گلبول قرمز بیماران بتاتالاسمی ماژور نسبت به گروه شاهد را نشان دادند (۱۵). اسکات و همکارانش نیز کاهش ۵۰ درصدی گلوتاتیون گلبول‌های قرمز که در محیط invitro در معرض زنجیره‌های آلفای هموگلوبین قرار داشتند را نشان داده‌اند (۳). در مطالعه حاضر، کاهش گلوتاتیون سرمی بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌تواند علل مختلف داشته باشد. نخست آن‌که به دلیل گرانباری و رسوب آهن، کبد به‌عنوان مهم‌ترین اندام برای سنتز گلوتاتیون دچار آسیب شده است و در نتیجه ستنز گلوتاتیون نقصان می‌یابد، دوم این‌که بخشی از گلوتاتیون، به‌عنوان اولین خط دفاعی علیه رادیکال‌های آزاد، در جریان خنثی‌سازی گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن به مصرف می‌رسد. علاوه بر این، گلوتاتیون برای احیا و بازیابی ویتامین C مورد نیاز است. ویتامین C نیز در چرخه‌ای دیگر موجب احیا ویتامین E می‌شود (۱۶). در مطالعه چاکرابورتی افزایش فشار استرس اکسیداتیو ایجادشده در بیماران به‌عنوان عامل مهم دخیل در کاهش گلوتاتیون ذکر شده است. شایان ذکر است کاهش میزان گلوتاتیون باعث فعال شدن بسیاری از مسیرهای انتقال سیگنال می‌شود که کاهش تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوزیس را در پی دارد. این امر می‌تواند کاهش طول عمر گلبول قرمز و افزایش همولیز آن را در بیماران بتاتالاسمی ماژور توجیه کند (۱۷).

فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز سرمی بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور در پژوهش حاضر نسبت به گروه‌های شاهد تفاوتی نشان ندادند، زمانی که آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در دو گروه بیمار نسبت به‌همدیگر مقایسه شدند، افزایش قابل توجه فعالیت آنزیم در بیماران ماژور مشاهده شد. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) نقش مهمی در پاک‌سازی آنیون سوپراکسید برعهده دارد. آنیون سوپراکسید از طریق واکنش با نیتریک‌اکسید تولید رادیکال سیتوتوکسیک‌پراکسی نیتریت می‌کند (۱۸). کاسب چیکر و همکارانش در مطالعه روی ۵۶ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور، افزایش فعالیت SOD گلبول قرمز بیماران نسبت به گروه شاهد را گزارش کردند (۱۹). آن‌ها اظهار داشتند گران‌باری آهن از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو موجب القاء و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت می‌گردد. در مطالعه جرلی و همکارانش افزایش چشم‌گیر فعالیت SOD در گلبول‌های قرمز بیماران بتاتالاسمی مینور و عدم تغییر آن در بیماران بتاتالاسمی ماژور در مقایسه با گروه شاهد نشان داده شده است (۲۰). جرلی و همکارانش سطوح نرمال آنزیم در بیماران بتاتالاسمی ماژور را ناشی از وجود گلبول‌های قرمز طبیعی به دلیل دریافت مکرر خون می‌دانستند. آنزیم سوپراکسید دیسموتاز دارای سه ایزوفرم می‌باشد که شامل: SOD_1 (نوع‌سیتوزولی)، SOD_2 (نوع میتوکندریایی) و SOD_3 (نوع خارج سلولی) می‌باشد (۱۸). فعالیت سوپراکسید دیسموتاز خارج سلولی بسیار پایین می‌باشد (۲۱). دلیل اختلاف بین یا فته‌های این مطالعه و مطالعاتی که فعالیت SOD درون سلولی را سنجش کرده اند، می‌تواند پایین بودن غلظت SOD در سرم باشد.

در مطالعه کنونی فعالیت کاتالاز سرمی در بیماران بتاتالاسمی ماژور و مینور نسبت به گروه‌های کنترل، تفاوتی نداشتند. با این وجود فعالیت آنزیم در بیماران ماژور از افزایش چشم‌گیری در مقایسه با گروه مینور برخوردار بود. آنزیم کاتالاز عمدتاً در پراکسی‌زوم‌ها که مقادیر زیادی پراکسید هیدروژن در آنجا تولید می‌گردد، یافت می‌شود. این آنزیم نقش کلیدی در پاک‌سازی پراکسید هیدروژن و جلوگیری از انتشار و تبدیل شدن آن به رادیکال خطرناک و واکنش پذیر هیدروکسیل ایفاء می‌کند (۲۲ و ۲۳). نتایج متفاوت و بحث‌انگیزی در مورد فعالیت آنزیم کاتالاز در بیماران بتاتالاسمی در دسترس می‌باشد. داس و همکارانش در مطالعه روی ۱۸ بیمار (۹ بیمار E– بتاتالاسمی و ۹ بیمار بتاتالاسمی ماژور)، کاهش فعالیت کاتالاز سلولی را در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند (۲۴). درحالی‌که چاکرابورتی و بهاچاریا که فعالیت کاتالاز گلبول قرمز را در ۴۵ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور مورد مطالعه قرار داده بودند، هیچ‌گونه اختلاف معناداری بین گروه بیمار و شاهد مشاهده نکردند (۱۵). در مطالعه‌ای دیگر افزایش فعالیت کاتالاز سلولی دربیماران بتاتالاسمی مینور و عدم تغییر آن در بیماران بتاتالاسمی ماژور در مقایسه با گروه شاهد گزارش شده است (۲۰). در تحقیق حاضر افزایش فعالیت آنزیم در گروه ماژور در مقایسه با گروه مینور می‌تواند دلیلی دیگر بر افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران ماژور باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع یافته‌های مطالعه حاضر نشان‌دهنده برهم خوردن تعادل آنتی اکسیدانی در بیماران بتاتالاسمی ماژور می‌باشد که مشخصه آن کاهش شدید گلوتاتیون و افزایش فعالیت کاتالاز در این بیماران نسبت به افراد مینور می‌باشد. شرایطی که در نهایت بیماران ماژور را مستعد آسیب‌های سلولی و بافتی می‌گرداند. دریافت برخی آنتی اکسیدان‌ها شامل ویتامین‌های E و C و نیز پیش‌سازهای سنتز گلوتاتیون مانند N- استیل سیستئین شاید بتواند نقش حفاظتی درمقابل این آسیب ها داشته باشد.

Abstract:

Serum Antioxidant Markers in Patients with Major and Minor β-thalassemia

---

Nowrouz-Zadeh J. [*1]***; Eftekhar, E.*** [2]***; Chiani, M.*** [3]***; Hejazi, S.*** [3]

1. Full Professor In Biochemistry, Uromia University of Medical Science.

2. Msc In Biochemistry, Uromia University of Medical Science.

3. Assistant Professor in Ancology Uromia University of Medical Science.

Introduction: *In major β-thalassemia impaired biosynthesis of beta hemoglobin leads to accumulation of unpaired alpha hemoglobin chain. An iron overload generates oxygen-free radicals which ultimately leads to tissue injury. The aim of this investigation was to evaluate serum antioxidants in patients with major β-thalassemia and those with minor thalassemia in comparison with respective age and sex matched control groups.*

Materials & Methods: *Patients with major β-thalassemia or individuals with minor thalassemia (Age range: 2-12 years and 29-46 years, respectively; n=20 each) and 20 age and sex matched control subjects were recruited. Serum glutathione (GSH) , superoxide dismutase and catalase (CAT) were determined spectrophotometrically. Data were analysed by t-test.*

Results: *Glutathione levels were markedly lower in patients with β-thalassemia major than in the controls (P<0.05) whilst no differences were seen in either in the activities of catalase or superoxide dismutase. On the contrary, no differences were observed in individuals with minor thalassemia .When patients with major β-thalassemia and individuals with minor thalassemia were compared a marked reduction in GSH levels and increased in CAT activity were noted in the patient group (P<0.05).*

Conclusion: *The data implies disturbance in antioxidant system in patients with major β-thalassemia as measured by a marked reduction of serum glutathione as the first line of defence against free radical attacks and increased in the activity of CAT. This condition eventually leads to cellular tissue damage. Antioxidant therapy may, therefore, prove useful in protecting against tissue damage.*

Key Words: *Major Beta-thalassemia, Minor Beta-thalassemia, Antioxidant, Iron overload*

منابع

1. Vigi V, Volpato S, Gaburro D, Conconi F, Bargellesi A, Pontremoli S. The correlation between red-cell survival and excess of alpha-globin synthesis in beta-thalassemia. Br J Haematol 1969; 16(1):25-30
2. Tesoriere L, D'Arpa D, Maggio A, Giaccone V, Pedone E, Livrea MA. Oxidation resistance of LDL is correlated with vitamin E status in beta-thalassemia intermedia. Atherosclerosis 1998; 137:429-35
3. Scott MD, Van den Berg JJ, Repka T, Rouyer-Fessard P, Hebbel RP, Beuzard Y, et al. Effect of excess alpha-hemoglobin chains on cellular and membrane oxidation in model beta-thalassemic erythrocytes. J Clin Invest 1993; 91:1706-12
4. Ciccoli L, Signorini C, Scarano C, Rossi V, Bambagioni S, Ferrali M, et al. Iron release in erythrocytes from patients with beta-thalassemia. Free Radic Res 1999; 30:407-13
5. Grinberg LN, Rachmilewitz EA, Kitrossky N, Chevion M. Hydroxyl radical generation in beta-thalassemic red blood cells. Free Radic Biol Med 1995; 18:611-15
6. Inan C, Kilinc K, Kotiloglu E, Akman HO, Kilic I, Michl J. Antioxidant therapy of cobalt and vitamin E in hemosiderosis. J Lab Clin Med 1998; 132:157-65
7. Dabbagh AJ, Mannion T, Lynch SM, Frei B. The effect of iron overload on rat plasma and liver oxidant status in vivo. Biochem J 1994; 300:799-803
8. Ceconi C. Boraso A, Cargnoni A, Ferrari R. Oxidative stress in cardiovascular disease: myth or fact? Arch Biochem Biophys 2003; 420:217-21
9. Livrea MA, Tesorieri L, Maggio A, D'Arpa D, Pintaudi AM, Pedone E. Oxidative modification of low-density lipoprotein and atherogenetic risk in β-Thalassemia. Blood 1998; 92:3936-42.
10. Yang CS, Chou ST, Liu L, Tsai PJ, Kuo JS. Effect of ageing on human plasma glutathione concentrations as determined by high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection. J Chromatogr B Biomed Appl 1995; 674(1):23-30
11. Rebrin I, Bayne AC, Mockett RJ, Orr WC, Sohal RS. Free aminothiols, glutathione redox state and protein mixed disulphides in aging Drosophila melanogaster. Biochem J 2004; 82:131-6
12. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione: applications to mammalian blood and other tissues. Anal Biochem 1969; 27:502-22

13. Warner A, Bencosme A, Healy D, Verme C. Prognostic role of antioxidant enzymes in sepsis: preliminary assessment. Clin Chem 1995; 41:867-71

14. Pastore A, Federici G, Bertini E, Piemonte F. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. Clin Chim Acta 2003; 333:19-39

15. Chakraborty D, Bhattacharyya M. Antioxidant defense status of red blood cells of patients with beta-thalassemia and E beta-thalassemia. Clin Chim Acta 2001; 305:123-29

16. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. Blood 1996; 88:3608-14

17. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. Curr Top Cell Regul 2000; 36:1-30

18. Beyer W, Imlay J, Fridovich I. Superoxide dismutases. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1991; 40:221-53

19. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, Haj Khelil A, Feki M, Amri F, Selmi H, et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia. Clin Chim Acta 2003; 338:79-86

20. Gerli GC, Beretta L, Bianchi M, Pellegatta A, Agostoni A. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in beta-thalassaemia (major and minor). Scand J Haematol 1980; 25(1):87-92

21. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. Arch Biochem Biophys 1990; 280(1):1-8

22. Speranza MJ, Bagley AC, Lynch RE. Cells enriched for catalase are sensitized to the toxicities of bleomycin, adriamycin, and paraquat. J Biol Chem 1993; 268:19039-43

23. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. Free Radic Biol Med 2001; 31(11):1287-312

24. Das N, Das Chowdhury T, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassemic erythrocytes by vitamin E. Pol J Pharmacol 2004; 56(1):85-96