

## دراسة مستوى السيرولوبلازمين وعدد من المتغيرات المناعية لدى مرضى فقر الدم نقص الحديد ومرضى العجز الكلوي

انسام حسين علي<sup>1</sup>، صاحب جمعة عبدالرحمن<sup>2</sup>، موسى جاسم محمد<sup>3</sup>

<sup>1</sup>المعهد التقني/ الدور ، الدور ، العراق

<sup>2</sup>قسم علوم الحياة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة كركوك ، كركوك ، العراق

<sup>3</sup>جامعة سامراء ، سامراء ، العراق

### الملخص

اجريت الدراسة للفترة من تشرين الاول 2015 الى ايار 2016 شملت 130 شخصاً من الذين يعانون من مرض العجز الكلوي ومرض فقر الدم نقص الحديد. وتم توزيع العينات المدروسة على ثلاث مجاميع وهي: المجموعة الاولى: ضمت 50 شخصاً (20-62 سنة) من المصابين بالعجز الكلوي، والمجموعة الثانية: ضمت 50 شخصاً (5-34 سنة) من المصابين بفقر الدم نقص الحديد، اضافة الى 30 شخصاً (18-54 سنة) من الاصحاء تمثلت بمجموعة السيطرة. وهدفت الى معرفة التأثير الحيوي للسيرولوبلازمين ودوره في المصابين بمرض فقر الدم من خلال دراسة تركيز السيرولوبلازمين لدى المرضى المصابين بمرض فقر الدم نقص الحديد وكذلك فقر الدم لدى المرضى المصابين بالعجز الكلوي، اضافة الى تأثير بعض مؤشرات الحالة المناعية في المرضى وهي البين ابيضاض-4 (IL-4)، البين ابيضاض-6 (IL-6) والبين ابيضاض-10 (IL-10) وتوصلت الدراسة الى النتائج الاتية: وجود ارتفاع معنوي في تركيز السيرولوبلازمين لدى مجاميع المرضى ولكلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة اضافة الى وجود ارتفاع معنوي في مستويات البين ابيضاض 4 و IL-6 و IL-10 لدى مجاميع المرضى بالعجز الكلوي وفقر الدم نقص الحديد ولكلا الجنسين.

### المقدمة

مع الترانسفيرين والذي يحمل الحديد بحالة الحديد فقط [3] ان ايون الحديد نفسه يساهم في تشكيل ال ROS وان نقص النحاس في الغذاء لا يؤدي فقط الى تراكم الحديد في الكبد وانما ايضا الى توزيع ضعيف داخل الحبل الشوكي [4]. على الرغم من ان ال CP يوجد بصورة رئيسية في بلازما الدم فهو موجود ايضا في سوائل الجسم الأخرى مثل سائل النخاع الشوكي و السائل الأمنيوسي والحليب [5]. ونظراً لدوره المهم في ايض الحديد يعتقد بأن له اهمية كبيرة في الاستتباب الداخلي للحديد و خاصة لدى مرضى فقر الدم [6]. الوسائط الخلوية Cytokins تنتمي لعائلة تتكون بشكل اساس من بروتينات صغيرة ذائبة في الماء وبروتينات سكرية كتلتها بين 8-30 كيلو دالتون، تفرز بواسطة عدة انواع من الخلايا وهي مهمة في الاستجابة المناعية المتأصلة Innate Immunity والمناعة المكتسبة Adaptive Immunity والوسائط الخلوية هي وسائط متعددة القوة في الالتهابات، وتأثيرها إما دفاعي أو مرضي، وتشمل IL-1 و IL-6 و IFN- $\gamma$  و TNF- $\alpha$  و Growth Factors، والحركيات الكيميائية هي صنف فرعي من هذه الدلائل التي تسبب حركة خلايا الدم البيض Leukocytes على طول منحدر Gradient الحركة الكيميائية [7]. كما يظهر بأن للسايبتوكينات الالتهابية تأثيرات على مواد أخرى مهمة في ايض الحديد تتضمن: التقليل من إظهار بروتينات الحديد (الفيروبروتين) على غشاء الخلية، والتقليل من تصنيع كريات الدم الحمراء (Erythropoiesis) مباشرة عن طريق التقليل من قدرة نخاع العظم على الاستجابة لهرمون الاريثروبويتين [8]. هدفت الدراسة الحالية الى معرفة التغيرات الحاصلة في تركيز السيرولوبلازمين وتقدير مستويات

السيرولوبلازمين هو احد بروتينات الطور الحاد Acute phase protein تم وصفه لأول مرة في عام 1948 وهو عبارة عن بروتين سكري في المصل يشفر لتصنيعه جين يسمى CP gene، الوزن الجزيئي للسيرولوبلازمين في الانسان حوالي 151 KD وهو مهم في ايض النحاس اذ ان 95% من النحاس ينقل في البلازما بواسطة هذا البروتين لذلك يكون له دور مهم في ايض للحديد وكذلك يعمل كأنزيم ferroxidase وبذلك يحمي الاحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة Poly unsaturated fatty acids في اغشية كريات الدم الحمر من جذور الاوكسجين الحرة. وهناك بروتين اخر يدعى Hephaestin لوحظ ان له صفات منازرة للسيرولوبلازمين وكذلك يشارك في ايض كل من النحاس والحديد [1]. يتم تصنيع السيرولوبلازمين في الكبد، اذ يحتوي على 6 ذرات من النحاس في تركيبه و يحمل السيرولوبلازمين حوالي 70 % من النحاس الموجود في البلازما بينما يحمل الالبومين حوالي 15 % فقط والنسبة القليلة المتبقية تحمل بواسطة جزينات macroglobulins. في بعض الاحيان تعطى للألبومين اهمية اكبر كناقل للنحاس و ذلك لأنه يربط النحاس بإحكام اقل من السيرولوبلازمين وتعد الخلايا الطلائية المصدر الاكبر لل CP، وكذلك يوجد في سوائل الرئة حيث يلعب دوراً في حمايتها من التلف التأكسدي Oxidative damage والاصابات الأخرى [2]. يكون للسيرولوبلازمين اهمية في فعالية الاكسدة المعتمدة على النحاس copper-dependent oxidase activity والتي ترتبط قدر الامكان في عملية اكسدة الحديدوز (ferrous iron) Fe<sup>2+</sup> الى حديدك<sup>3</sup> (ferric iron) Fe<sup>3+</sup> والتي تساعد في عملية النقل في البلازما بالارتباط

(ازرق - بنفسجي) و يعتمد معدل تكوين ناتج الأكسدة الملون على تركيز السيرولوبلازمين في المصل.

#### الاختبارات المناعية Immunological Tests

تم تحديد تركيز ثلاثة أنواع من الوسائط الخلوية هي البين ابيضاض 4 والبين ابيضاض 6 والبين ابيضاض 10 بطريقة الاليزا وكان الاساس متشابها للحركيات الخلوية السابقة الذكر. ان عدة القياس المستعملة (kit) هي من نوع Sandwich Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay لغرض القياس الكمي لمستوى الحركيات الخلوية (IL-4 , IL-6 , IL-10) في المصل، تحتوي عدة القياس (kit) على anti-human IL-10, IL-6, IL-4 coating antibody على (capture antibody) الذي يدمص على الحفر wells المتضمنة 96 حفرة. ان الحركيات الخلوية الموجودة في العينات او الستاندر ترتبط مع الاجسام المضادة والتي تدمص adsorbed على الحفر wells. يضاف abiotinylated anti-human cytokine antibody (Detection anti body) وتحضن الصفيحة plate , الاجزاء غير المرتبطة من body Detection anti تزال خلال خطوة الغسل , يضاف Avidin Horse – Radish Peroxidase conjugat (HRP) ويرتبط مع abiotinylated anti-human cytokine antibody (Detection anti body) ونحضن الاجزاء غير المرتبطة من HRP تزال خلال خطوة الغسل، تضاف المادة الاساس Substrate solution ويتفاعل مع HRP ويؤدي الى حدوث تغير لوني يكون اللون بنسبة بحسب كمية الحركيات الخلوية الموجودة في العينات او الستاندر، تضاف المادة الموقفة للتفاعل stop solution (حامض الكبريتيك) تقاس الامتصاصية بتقنية ELISA reader على الطول الموجي 405nm ويرسم standard curve بالاعتماد على تخافيف الستاندر وتستعمل معادلة الكيرف لاستخراج تراكيز العينات.

#### التحليل الإحصائي Statistical Analysis

اجري التحليل الاحصائي للنتائج بواسطة اختبار تحليل التباين ANOVA وتم تحديد الاختلافات المعنوية بحسب اختبار دانكن متعدد الحدود Duncan's multiple ranges وبمستوى معنوية  $(P \leq 0.01)$  [10].

#### النتائج والمناقشة

تأثير الإصابة بفقر الدم نقص الحديد والعجز الكلوي على مستوى السيرولوبلازمين اشارت النتائج في الجداول (2,1) الى وجود ارتفاع معنوي  $(p \leq 0.05)$  بمستوى تركيز السيرولوبلازمين لدى مجاميع المرضى وكان اعلى ارتفاع لدى مجموعة مرضى العجز الكلوي التي كانت بمعدل  $(43.9 \pm 15.5) \mu\text{mol/L}$  في حين كانت مجموعة فقر الدم نقص الحديد بمعدل  $(33.44 \pm 6.38) \mu\text{mol/L}$  مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كانت بمعدل  $(29.7 \pm 12.6) \mu\text{mol/L}$  هذا بالنسبة للذكور اما بالنسبة للإناث فقد كانت بمعدل  $(48.5 \pm 25.6) \mu\text{mol/L}$

بعض السايوتوكينات الانتهائية والتي شملت البين ابيضاض IL-4، البين ابيضاض IL-6 والبين ابيضاض IL-10 لدى المرضى المصابين بفقر الدم نقص الحديد كذلك فقر الدم لدى المرضى المصابين بالعجز الكلوي ومقارنة النتائج مع الاشخاص الاصحاء.

#### المواد و طرائق العمل

شملت الدراسة الحالية 130 شخصاً (من الذكور والاناث) للفترة من تشرين الاول 2015 الى آيار 2016 من الذين يعانون من مرض العجز الكلوي ومرضى فقر الدم نقص الحديد وبعد التأكد من الحالة من خلال الاختبارات الطبية والسريرية من قبل الاطباء المختصين في المستشفيات التي تم الجمع فيها فضلاً عن اختيار مجموعة عشوائية 30 شخصاً من الاصحاء تمثلت بمجموعة السيطرة تراوحت اعمارهم بين 18-54 وتم التأكد من سلامة مجموعة السيطرة من قبل الاطباء المختصين في المستشفى إضافة الى إجراء الفحوصات المختبرية، وتم تقسيم العينات المدروسة الى ثلاث مجاميع وهي: المجموعة الاولى: ضمت 50 شخصاً (20 - 62 سنة) من الاشخاص المصابين بمرض العجز الكلوي ممن يعانون من فقر الدم و قد تم جمع عينات هذه المجموعة من وحدة غسل الكلى في مستشفى الكاظمية التعليمي. المجموعة الثانية: ضمت 50 شخصاً (5-34 سنة) من الاشخاص المصابين بمرض فقر الدم نقص الحديد وتم تشخيص هذا المرض عن طريق فحص فرتين المصل حيث يعد مخزون الحديد في الجسم والذي ينخفض لدى مرضى فقر الدم نقص الحديد، جمعت عينات هذه المجموعة من مختبرات مستشفى الاطفال/ كركوك ومختبرات العيادات الخارجية. المجموعة الثالثة: ضمت 30 شخصاً كمجموعة سيطرة. سحبت عينات الدم من الوريد بوساطة محقنة بلاستيكية نابذة (Disposable syringe) وكان حجم الدم المسحوب 10مل لكل فرد من العينات المدروسة، حيث قسم الدم وفق حاجة الاختبارات المدروسة، فقد وضع 2 مل في أنبوبة اختبار ذات غطاء وحماية على مادة مانعة للتجلط (EDTA) وذلك للاختبارات الدموية. وما تبقى من عينة الدم (8 مل) وضع في أنبوبة اختبار بلاستيكية ذات غطاء وترك الدم في حرارة 25 °م لمدة 30 دقيقة، ثم وضع في جهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقائق وبسرعة 3000 دورة في الدقيقة بعد ذلك سحب المصل بواسطة ماصة باستور ثم حفظ مباشرة في المجمدة (-20 °م) بعد ان وزع الى خمسة أنابيب ابندروف لحين استخدامها في الاختبارات المناعية و الكيموحيوية.

#### تقدير تركيز السيرولوبلازمين في مصل الدم Determination of serum Ceroluplasmin concentration

##### المبدأ الأساس:

قدر تركيز السيرولوبلازمين في المصل باستخدام الطريقة المحورة للباحثين [9] اذ ان في الأس الهيدروجيني (pH=5.45) يعمل السيرولوبلازمين على اكسدة كاشف البارفينيلين ثنائي الامين (Para - Phenylendiamine) (PPD) العديم اللون ليعطي ناتج ملون

كذلك وجد [17] مستويات مرتفعة من السيرولوبلازمين في دراستهم وتشير الدراسة إلى أن الالتهابات موجودة في المرضى الذين يعانون العجز الكلوي وبدرجة عالية حيث ان السيرولوبلازمين (هو بروتين المرحلة الحادة) يظهر ارتفاعا في حالات الالتهابات والتي تشارك ضمن العديد من الاسباب لتصلب الشرايين وامراض القلب الوعائية والموت الذي يصيب مرضى العجز الكلوي. وقد بين [18] عدم وجود دلالة إحصائية على تغيير في مستويات سيرولوبلازمين البلازما في كل مجاميع المرضى عند المقارنة بينها قبل وبعد غسيل الكلى. في ظل هذه الظروف من الاضطراب في ايض الحديد فإن النشاط الوظيفي لل CP سوف يتغير لمعارضة ومواجهة الزيادة في الحديد اذ يزداد تركيز المصل من CP خلال الاصابة بالعدوى، إصابات الأنسجة، وبعض الاضطرابات الخبيثة [21].

تأثير الإصابة بفقر الدم نقص الحديد و العجز الكلوي على مستوى انترلوكينات IL-4 , IL-6 , IL-10 .

تبين الجداول (3, 4) وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى البين ابيضاض IL-4 لدى مجاميع المرضى بالعجز الكلوي و فقر الدم نقص الحديد و لكلا الجنسين حيث كانت بالنسبة للذكور بمعدل  $48.5 \pm 25.6$  pg/ml ( $5.62 \pm 1.42$ ), على التوالي لمجاميع المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة التي كانت بمعدل  $29.3 \pm 10.9$  pg/ml ( $1.637 \pm 0.635$ ) فيما كانت مجاميع الاناث بمعدل  $43.9 \pm 15.5$  pg/ml ( $5.64 \pm 1.12$ ) ومجموعة السيطرة بمعدل  $29.7 \pm 12.6$  pg/ml ( $1.986 \pm 0.393$ ).

وكذلك الحال بالنسبة للنتائج التي اظهرت وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى البين ابيضاض IL-6 لدى مجاميع المرضى بالعجز الكلوي وفقر الدم نقص الحديد ولكلا الجنسين حيث كانت بالنسبة للذكور بمعدل  $42.2 \pm 16.4$  pg/ml ( $12.21 \pm 4.26$ ), على التوالي لمجاميع المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة التي كانت بمعدل  $29.3 \pm 10.9$  pg/ml ( $5.475 \pm 0.929$ ). فيما ظهرت مجاميع الاناث بمعدل  $33.44 \pm 6.38$  pg/ml ( $12.84 \pm 4.67$ ), ومجموعة السيطرة بمعدل  $29.7 \pm 12.6$  pg/ml ( $5.514 \pm 0.958$ ). أما عند المقارنة بين مجاميع مرضى العجز الكلوي وفقر الدم نقص الحديد والثلاسيميا مع مجاميع السيطرة و لكلا الجنسين بالنسبة لمستوى البين ابيضاض IL-10 فتبين النتائج وجود ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) وبمعدل  $43.9 \pm 15.5$  pg/ml ( $4.63 \pm 1.83$ ), على التوالي لمجاميع المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة التي كانت بمعدل  $29.3 \pm 10.9$  pg/ml ( $0.975 \pm 0.625$ ). فيما ظهرت مجاميع الاناث بمعدل  $48.5 \pm 25.6$  pg/ml ( $5.10 \pm 1.43$ ), ومجموعة السيطرة بمعدل  $29.3 \pm 10.9$  pg/ml ( $0.900 \pm 0.510$ ).

،  $42.2 \pm 16.4$   $\mu\text{mol/L}$  لمجاميع المرضى على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة التي كانت بمعدل  $29.3 \pm 10.9$   $\mu\text{mol/L}$ .

جدول (1) مستوى السيرولوبلازمين لدى المرضى الذكور بالمقارنة مع مجموعة السيطرة

السيرولوبلازمين $\mu\text{mol/L}$	
$43.9 \pm 15.5$ a	مجموعة العجز الكلوي (no = 23)
$33.44 \pm 6.38$ b	مجموعة نقص الحديد (no = 26)
$29.7 \pm 12.6$ c	مجموعة السيطرة (no = 13)

\*القيم تعني المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي

\* الأحرف المختلفة تعني وجود اختلافات معنوية عند احتمالية ( $p \leq 0.05$ )  
جدول (2) مستوى السيرولوبلازمين لدى المرضى الاناث بالمقارنة مع مجموعة السيطرة

السيرولوبلازمين $\mu\text{mol/L}$	
$48.5 \pm 25.6$ a	مجموعة العجز الكلوي (no = 27)
$42.2 \pm 16.4$ b	مجموعة نقص الحديد (no = 24)
$29.3 \pm 10.9$ c	مجموعة السيطرة (no = 12)

\*القيم تعني المعدل  $\pm$  الخطأ القياسي

\* الأحرف المختلفة تعني وجود اختلافات معنوية عند احتمالية ( $p \leq 0.05$ )  
لقد وجد ان خلايا المنشأ للخلايا وحيدة النواة تكون فريدة من نوعها بين خلايا الأوعية الدموية في قدرتها على تخليق وافراز السيرولوبلازمين وان أحد العوامل المعروفة لتحفيز إنتاج CP هو السايونوكينات الالتهابية proinflammatory [11]. اظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع مستوى السيرولوبلازمين لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن. السبب وراء هذه النتيجة هو كونه بروتين المرحلة الحادة ويتم تصنيعه في الكبد استجابة لتلف الأنسجة والالتهابات. وتوافقت نتائج الدراسة مع الدراسات التي قام بها كل من [15,14,13,12] في دراستهم في ان غسيل الكلى المتكرر يؤدي الى زيادة في مستويات السيرولوبلازمين في البلازما لمرضى العجز الكلوي مقارنة مع مجموعة السيطرة كما ذكرت أنه في المرضى الذين يعانون من العجز الكلوي الذين خضعوا لغسيل الكلى، كان هناك زيادة تدريجية في مستويات السيرولوبلازمين في مصل الدم.

جدول ( 3 ) مستوى الأنترلوكينات لدى المرضى الذكور المقارنة مع مجموعة السيطرة

IL-10 pg/ml	IL-6 pg/ml	IL-4 pg/ml	
4.63 ±1.83 a	12.21 ± 4.26 a	5.62 ±1.42 a	مجموعة العجز الكلوي ( no = 23)
6.19 ±3.35 b	13.87 ±3.88 b	4.30 ±1.47 b	مجموعة نقص الحديد (no = 26)
0.975 ±0.525 c	5.475 ±0.929 c	1.637 ±0.635 c	مجموعة السيطرة (no = 13)

\*القيم تعني المعدل ± الخطأ القياسي

\* الأحراف المختلفة تعني وجود اختلافات معنوية عند احتمالية (p≤0.05)

جدول ( 4 ) مستوى الأنترلوكينات لدى المرضى الإناث المقارنة مع مجموعة السيطرة

IL-10 pg/ml	IL-6 pg/ml	IL-4 pg/ml	
5.46 ±2.27 a	12.84 ±4.67 a	5.64 ±1.12 a	مجموعة العجز الكلوي ( no = 27 )
5.10 ±1.43 b	14.95 ±2.55 b	4.39 ±1.65 b	مجموعة نقص الحديد ( no = 24)
0.900 ±0.510 c	5.514±0.958 c	1.986 ±0.393 c	مجموعة السيطرة ( no = 17)

\*القيم تعني المعدل ± الخطأ القياسي

\* الأحراف المختلفة تعني وجود اختلافات معنوية عند احتمالية (p≤0.05)

يعانون من مرض فقر الدم تعود لكونه عنصر مهم في الاستجابة الأولية للالتهابات، كما تفسر الزيادة في IL-6 نتيجة الى الإضرار الناتجة في الخلايا العذلة والخلايا البلعمية ذات الوظيفة الالتهامية مما يسفر عن إنتاج بعض السيتوكينات والتي تعد من السمات الهامة. هذا ويمكن أن يعزى إلى العديد من العوامل مثل استئصال الطحال، زيادة الحديد، التعرض المتكرر للمستضدات الخارجية نتيجة لنقل الدم المتكرر واستخدام عوامل ازالة الحديد قد تؤدي الى إحداث تأثيرات ضارة عميقة على الخلايا المناعية التي تقوم بإفراز هذه السيتوكينات في مرضى فقر الدم. كما ان لزيادة الحديد تأثير مضاد للأوكسدة يمكن ان يزيد من افراز السيتوكينات المضادة للالتهابات.

بين[28] ان المستويات المنخفضة للحديد في الدم ترتبط بشكل كبير مع ارتفاع IL-6 في المصل كما ان الالتهابات لها تأثير قوي على توازن الحديد، عن طريق التقليل من امتصاص الحديد في الأمعاء، وعزل الحديد في الخلايا الملتزمة، وبالتالي انخفاض مستويات الحديد في الدم. نقص الحديد المزمن قد يرتبط بزيادة إنتاج IL-6 من الخلايا الليمفاوية، وهذا من المرجح أن يكون توسط في جزء من إنتاج IL-6 الناتج عن تخزين الحديد في الكبد.

ومن المعروف ان IL-10 هو الآخر يعد من السيتوكينات المضادة للالتهابات وقد تكون لها آثار مفيدة على بعض الأمراض المرتبطة بالتهابات كما في امراض الكلى والعجز الكلوي [29].

تتفق نتائج دراستنا مع نتائج [22] في دراستهم أن العلاج بالحديد له آثار عميقة على وظائف المناعة عن طريق تثبيط إنتاج TNF وزيادة نشاط خلايا Th-2 عبر تشكيل IL-4 والذي من الممكن ان يكون له تأثير مهم في خطر الإصابة القلبية، ودرجة فقر الدم لدى مرضى العجز الكلوي بمراحله الأخيرة. كما ان الالتهابات الناتجة من التغيرات في آلية الدم في الكلى يمكن أن تحدث في غضون دقائق إلى ساعات أو حتى على مدى أيام وسنوات [23]. العديد من الدراسات التي اشارت الى تأثير الالتهاب والالتهابات التي تتوسطها ديناميكية الدم الكلوي في الحالات المرضية التي تحدث في الدورة الدموية الكلوية وحصول اختلال في وظائف الكلى كما في انخفاض تدفق الدم الكلوي وارتفاع ضغط الدم في النيببات الكلوية وعلاقتها مع تسلسل خلايا التهابية، وخاصة خلايا T والخلايا الوحيدة، بالإضافة الى الوسائط الخلوية العامة والمتخصصة بما فيها IL-4 و IL-6 [24].

وانتقدت الدراسة الحالية مع العديد من الدراسات منها ما وجده [26] حيث وجدت الدراسة الحالية ارتفاع مستويات كل من IL-4 و IL-6 و IL-10 في المصل في المرضى الذين يعانون من فقر الدم مقارنة مع الأشخاص الأصحاء. كذلك وجد ارتفاع السيتوكينات المفردة من كل من Th1 و TH2 في المرضى المصابين بفقر الدم، مع الأخذ بعين الاعتبار أن IL-4 يفرز في الغالب من قبل خلايا TH2، وأشارت [27] الى أن الزيادة في مستوى IL-6 في معظم المرضى الذين

المصادر

1. Wolf, T.; Kotun, J. and Meador-Woodruff, J. (2006). "Plasma copper, iron, ceruloplasmin and ferroxidase activity in schizophrenia"; *Schizophr. Res.* 86(13):167–71.
2. Sirajwala, H.; Dabhi, A.; Malukar, N.; Bhalgami, R. and Pandya, T. (2007). Serum Ceruloplasmin Level as an Extracellular Antioxidant in Acute Myocardial Infarction; *J. Indian Acad. Clin. Med.* 8:135-138.
3. Lutsenko, S.; Gupta, A.; Burkhead, J. and Zuzel, V. (2008). "Cellular multitasking: the dual role of human Cu-ATPases in cofactor delivery and intracellular copper balance"; *Arch. Biochem. Biophys.* 476 (1):22–32.
4. Kono, S. (2013). Aceruloplasminemia: An update; *Int. Rev. Neurobiol.* 110:125–151.
5. Ramos, D.; Mar, D.; Ishida, M.; Vargas, R.; Gaitte, M.; Montgomery, A. and Linder, M. (2016). Mechanism of Copper Uptake from Blood Plasma Ceruloplasmin by Mammalian Cells. *PLoS ONE.* 11(3):16.
6. Gaware, V.; Kotade, K.; Dhamak, K. and Somawanshi, S. (2010). Ceruloplasmin its role and significance: a review. *Int. J. Biol. Res.* 1:153-162.
7. Ozaktay, A.; Kallakuri, S. and Takebayashi, T. (2006). Effects of interleukin-1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur. Spine J.*; 1–9.
8. Andrews N. (2004). Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J. Clin. Inves.* 113(9 ): 1251 – 1253.
9. Sunderman F. and Nomato, S.(1970). Measurement of serum ceruloplasmin by its para-phenylenediamine oxidase activity. *J. Clin. Chem.* 6(11): 903-910.
10. Steel, R. and Torries, J. (1980). Principle and Procedures of Statistics :A Biochemical Approach. 2nd edition, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, USA.
11. Panichi, V. Rosati, A. Bigazzi, R. Paoletti S. and Mantuano E. (2011). Anaemia and resistance to erythropoiesis -stimulating agents as prognostic factors in haemodialysis patients: results from the RISCAVID study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 26: 2641-2648
12. Awadallah , S.; Atoum, M.; Nimer, N. and saleh, S. (2012). Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in  $\beta$ -Thalassemia major. *Clinica. Chimica. Acta.* 413: 907-910.
13. Balne, N. and Rao, C. (2012). Role of XmnI restriction site polymorphism and JAK2 gene mutation in  $\beta$ -Thalassemia. *Int. Res. J. Biological Sci.* 21: 41-45.
14. Sheeba, V. Arun P. and Swarnalatha. P. (2016). Correlation of hemoglobin with creatinine clearance, antioxidant status, lipid peroxidation and ceruloplasmin in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Res. Med. Sci.*; 4(10): 4487-4492.
15. Roxborough, H.; Mercer, C.; McMaster, D.; Maxwell, A. and Young, I. (2000). The Ferroxidase Activity of Caeruloplasmin Is Reduced in Haemodialysis Patients. *Nephron.* 84:211 -217.
16. Ashok, K.; Sajida, M. and Joseph, S. (2010). Plasma ceruloplasmin in chronic renal failure patients undergoing haemodialysis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.*;41:2058–2060.
17. Farheen, M. Jayashree G. and Asmita P. (2016). Pre and Post levels of serum Ferritin and Ceruloplasmin in Chronic Kidney Disease Patients on Hemodialysis. *Indian Journal of Basic and Applied Medical Research*; 5(4): 584-587.
18. AL –Karawyi, M. ; Mousa, T. and Al-Salih, R . (2013). Study of serum oxidant-antioxidants status in patients with chronic renal failure. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* ;4(1):385 – 393.
19. Chakraborty ,D. and Bhattacharyya, M. (2001): Antioxidant defense status of red blood cells of patients with  $\beta$ -thalassemia and E beta-thalassemia. *Clin. Chim. Acta.*; 305: 123– 9.
20. Koren, A.; Fink, D.; Admoni, O.; Tennenbaum -Rakover, Y. and Levin, C. (2010). Non-transferrin bound labile plasma iron and iron overload in Sickle Cell Disease: a comparative study between Sickle Cell Disease and  $\beta$  thalassemic patients. *Eur. J. Haematol.* 84:72–8.
21. Kohgo, Y.; Ikuta, K.; Ohtake, T.; Torimoto, Y. and Kato, J. (2008). Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J. Hemato.* 88 :7-15.
22. Amdur, R.; Mukherjee, M.; Go, A.; Barrows, R.; Ramezani, A.; Shoji, J.; Reilly, M.; Gnanaraj, J.; Deo, R.; Roas, S.; Keane, M. and Master, S. ( 2016). Interleukin-6 is a risk factor for atrial fibrillation in chronic kidney disease: findings from the CRIC Study. *PLoS One.*;11:36 – 47.
23. Vianna, H.; Soares, C.; Tavares, M.;Teixeira, M. and Silva, A. (2011) . Inflammation in chronic kidney diseases: the role of cytokines. *Braz. J. Nephrol.* 33:351–364.
24. Imig, J. and Ryan, M. (2013). Immune and Inflammatory Role in Renal Disease. *Compr. Physiol.*; 3(2): 957–976.
25. Vento, S.; Cainelli, F. and Cesario, F. (2006). Infections and thalassemia. *Lancet Infect Dis.* 6:226– 233 .
26. Abo Shanab, M.; El-Desouky, A.; Kholoussi, N.; El-Kamah, G. and Fahmi, A. (2015). Evaluation of neopterin as a prognostic factor in patients with beta-thalassemia, in comparison with cytokines and immunoglobulins *Archives of Hillenic Medicine*; 32(1):60 -65.
27. Hashad, R.; Hamed, N. and El Gharabawy, M. (2013). Interleukins 12 and 13 levels among beta-thalassaemia major patients. *East Mediterr. Health J.* 19(2):181-5.

28. Nakagawa, H.; Tamura, T.; Mitsuda, Y.; Goto, Y.; Kamiya, Y.; Kondo, T.; Wakai, K. and Hamajima, N. (2014). Inverse correlation between serum interleukin-6 and iron levels among Japanese adults: a cross-sectional study . BMC Hematology .14:6 – 13 .

29. Mu, W.; Ouyang, X.; Agarwal, A.; Zhang, L.; Long, D. and Cruz, P. (2005). IL-10 Suppresses Chemokines, Inflammation, and Fibrosis in a Model of Chronic Renal Disease. J. Am. Soc. Nephrol. 16:3651–366.

## Study of Ceruloplasmin and some immunological parameters in renal failure and iron deficiency anemia patients

Ansam Hussein Ali<sup>1</sup> , Sahib J. Abdurahman<sup>2</sup> , Mousa J. Mohammed<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Technical Institute / Aldor , Aldor , Iraq

<sup>2</sup> Department of Biology , Education collage of pure science , Kirkuk University , Kirkuk , Iraq

<sup>3</sup> Sammraa University , Sammraa , Iraq

### Abstract

The current study included 130 people over a period of research from October 2015 to May 2016 who have renal failure, iron deficiency anemia. Samples were studied divided in three groups: the first group: included 50 patients (62-20 years) with renal failure, and the second group: included 50 patients (34-5 years) from anemic iron deficiency, in addition to the 30 healthy persons (18-54 years) represented a group of healthy control. The present study aimed to find out the dynamic effect of the ceruloplasmin and its role in anemia among patients with iron deficiency anemia as well as anemia in patients with renal failure, in addition to the effect of some of the immune status in patients indicators which (IL-4), (IL-6) and (IL-10), The study concludes the following results: The results showed the presence of high-altitude CP in patients groups and for both males and females when compared with the control group. significant rise in the level of and IL- 4, IL-6 and IL- 10 for patients with renal failure, iron deficiency anemia and thalassemia, and for both males and females.