وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة ديالى

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

أثر التدخين على بعض مضادات الأكسدة البلازمية لدى المدخنين الأصحاء

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

علم الحيوان/الفسلجة الحيوانية

من قبل

رشا كاظم حسون الدوري

بكالوريوس علوم حياة

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتور حميد محمود مجيد

كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة ديالى

المدرس

الدكتورة نور مصطفى علي

كلية الطب/جامعة النهرين

1. المقدمة Introduction

1.1. لمحة عامة

التدخين هو عملية يتم بها حرق مادة غالبا ما تكون هذه المادة هي التبغ، إذ يتم تذوق الدخان أو استنشاقه، وتتم هذه العملية في المقام الأول بوصفها ممارسة لترويح النفس عن طريق استخدام المخدر حيث يصدر عن الاحتراق "المادة الفعالة" في المخدر مثل النيكوتين مما يجعلها متاحة للامتصاص عن طريق الرئة، وتعد السكائر من أكثر الوسائل شيوعا للتدخين في الوقت الحاضر، فضلا عن وسائل أخرى اقل شيوعاً تتمثل بالغليون، والشيشة، والبوغ، والغليون المائي ... الخ.

إن استنشاق المواد في صورة غاز مُبَخَّر إلى الرئتين يعد طريقة سريعة وفعالة لسريان المخدرات في مجرى الدم إذ تؤثر على المستخدم بعد ثوانٍ من أول استنشاق. ان استنشاق الدخان إلى الرئتين بغض النظر عن المادة المستنشقة له تأثيرات سلبية على صحة الإنسان (منظمة الصحة العالمية، 2005). يعرف المدخن بأنه الشخص الذي يدخن أكثر من عشر سكائر في اليوم الواحد (Mahapatra *et al*., 2008).

يصدر عن عدم الاحتراق الكامل الناتج عن حرق نبات مثل التبغ احادي أوكسيد الكاربون والذي يعيق بدوره قدرة الدم على حمل الأوكسجين عند استنشاقه إلى الرئتين حيث تتعلق المخاطر الصحية الرئيسة الناتجة عن طرق الاستهلاك المختلفة الإصابة بمرض القلب الإكليلي (تضييق وانسداد الأوعية الدموية التي تروي القلب) وسرطان الرئة ومرض الانسداد الرئوي المزمن (منظمة الصحة العالمية، 2005). إذ يترافق مع التدخين الكثيف Heavy smoking زيادة كاربوكسي هيموغلوبين وانخفاض قابلية كريات الدم الحمراء على نقل الأوكسجين مؤديا إلى ما يعرف Tissue Hypoxia التي تحفز إنتاج هرمون الارثروبيوتين Erthropoietin الذي يحدث بدوره حالة Hyperplasia لنخاع العظم (EI-Zayadi, 2006). ومع مرور الوقت يسمح التدخين

بترسيب كميات هائلة من المواد المسرطنة في الفم والحنجرة والرئتين، حيث تقدر منظمة الصحة العالمية انه بين الأعوام 2000 الى2025 سيرتفع عدد المدخنين من حوالي 1,2 بليون إلى 1,7 بليون وان العدد السنوي للوفيات والذي يقدر حاليا بحوالي 5 مليون سوف يتضاعف في العشرين سنه القادمة (منظمة الصحة العالمية، 2010). وتعد الأمراض الناجمة عن التدخين من أكبر الأسباب المؤدية إلى الوفاة في العالم في الوقت الحاضر وهي من اكبر الأسباب للوفاة المبكرة في الدول الصناعية، وفي الولايات المتحدة الأمريكية ترجع حوالي 500000 حالة وفاة سنويا إلى أمراض متعلقة بالتدخين، كما تنبأت منظمة الصحة العالمية بان وفيات التدخين في الهند ربما تزيد على 1.5 مليون بحلول عام 2020 (Pasupathi *et al*., 2009a).

ان الإجراءات التي تقوم بها الحكومات والجمعيات لتبصير المدخنين بمضار التدخين وتلزم الشركات المنتجة على وضع عبارة "التدخين يؤدي إلى السرطان" قد تكون غير وافية لذلك تعمل شركات النقل الجوي والبري والبحري على عزل المسافرين المدخنين عن غير المدخنين منعا من تأثير التدخين السلبي، كل هذا يؤكد على إجماع المجتمع الدولي على محاربة التدخين للقضاء على آثاره (شلبي، 2000).

يعد دخان السيكارة من العوامل المهمة في تكوين الجذور الحرة Free radicals (Chow, 1993). ويمكن تمييز طورين في دخان السكائر هما طور القطران وطور الغاز (Pasupathi *et al*., 2009a). وجد من تحليل كل طور ان نفثة السيكارة الواحدة تحتوي ما يقرب 10^{14} جذر حر في طور القطران و 10^{15} جذر حر في طور الغاز تكون في صورة مركبات مختلفة قادرة على التسبب في زيادة تولد أنواع مختلفة من الأنواع الاوكسيجينية الفعالة Reactive Oxygen Species (ROS) مثل السوبر أوكساید ($O_2^{\bullet-}$) Superoxide، وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) Hydrogen peroxide، والهيدروكسيل ($OH^{\bullet}$) Hydroxyl، والبيروكسيل ($ROO^{\bullet}$) Peroxyl ، وهذه الأنواع الاوكسيجينية بدورها قادرة في الحقيقة على توليد أضرار

تأكسدية بصورة أكسدة الشحم Lipid Peroxidation (Pasupathi *et al.*, 2009a). ان الأنواع الاوكسيجينية الفعالة تساهم في العديد من العمليات الايضية وعمليات نقل الإشارة الخلوية ويعتقد ان لها أثراً مهماً في الشيخوخة المبكرة، ولهذا فان إزالة سُمّيتها والتخلص منها ضروري للنشاط الفسيولوجي للخلايا الحية والبقاء (Goraca and Skibska, 2005).

تهاجم الأنواع الاوكسيجينية الفعالة أغشية عضيات الخلية (مثل أغشية الجسيمات الحالة الغنية بالدهون المفسفرة) مؤدية إلى الأضرار بالتراكيب الشحمية المتمثلة بشكل رئيس بالأغشية الخلوية، كما ان لأكسدة الشحوم علاقة وثيقة بفرط الأكسدة (وهي عبارة عن سلسلة تفاعلات يتم من خلالها تحطيم الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة إلى وحدات ابسط). وقد استطاعت الكائنات الحية تطوير أنظمة معقدة بوصفها مضادات أكسدة لمعادلة الأنواع الاوكسيجينية الفعالة والتقليل من أضرارها، وهذه الأنظمة منها ما هو أنزيمي مثل أنزيم سوبر أوكساید ديسميوتيز Superoxide dismutase، أنزيم الكاتيليز Catalase، وأنزيم كلوتاثيون بيروكسيديز Glutathion peroxidase، ومنها ما هو جزيئات كبيرة مثل الفريتين Ferritin والسيرلوبلازمين Ceruloplasmin والالبومين Albumin وأنواع مختلفة من الجزيئات الصغيرة مثل حامض الاسكوربيك Ascorbic acid، والكلوتاثيون المختزل Reduced glutathione، وبيتاكاروتين Beta-carotene ، وألفا توكوفيرول Alpha-tocopherol، وبليروبين Bilirobin، وحامض اليوريك Uric acid والمثيونين Methionine (Goraca and Skibska, 2005).

تعرف مضادات الأكسدة بأنها أي مادة عند وجودها بأدنى تركيز مع المادة المؤكسدة تستطيع تأخير أو تثبيط المادة المؤكسدة (Halliwell and Gutteridge, 1990). وتستطيع مضادات الأكسدة العمل بمستويات مختلفة وبتتابع تأكسدي، وهذا يمكن توضيحه بوساطة إحدى الميكانيكيات التي تقوم بها مضادات أكسدة الشحوم:

1) تقليل مواقع تركيز O_2 (عن طريق الارتباط مع O_2 أو إزاحته).

2) عدم السماح بحصول الأكسدة Peroxidation بإزالة الأنواع القادرة على انتزاع ذرات الهيدروجين مثل جذر الهيدروكسيل $OH^{\bullet -}$.

3) إزالة جزيئة الأوكسجين الذري التي تستطيع ان تتفاعل مباشرة مع شحوم الغشاء لإنتاج البيروكسيدات Peroxides (Clinton *et al*., 1996).

4) الارتباط مع ايونات المعادن في صيغ لا تستطيع توليد الأنواع الفعالة مثال ذلك الهيدروكسيل، الفريل Ferryl أو معقدات $Fe^{+2}/Fe^{+3}/O_2$ (Gutteridge and Guinlan, 1992).

5) إزالة البيروكسيدات بتحويلها إلى نواتج غير جذرية مثل الكحولات. مثال ذلك أنزيم الكلوتاثيون بيروكسيديز، الذي يعمل كمادة مضادة للتأكسد ومزيل للبيروكسيد (Rice-Evans and Miller, 1997).

6) فعالية تكسير السلسلة التي تعني التفاعل مع جذور توليد السلسلة (البيروكسيل ومن المحتمل الالكوكسيل Alkoxyl) مما يؤدي إلى منع استمرار انتزاع ذرة الهيدروجين من السلاسل الجانبية للحامض الدهني (Ames *et al*., 1993).

تناولت هذه الدراسة العديد من مضادات الأكسدة البلازمية منها:

أولا: مضادات أكسدة أنزيمية **Enzymatic Antioxidants**

1) أنزيم السوبر أوكسايد ديسميوتيز: وهو احد مجموعة مضادات الأكسدة التي تستخدم من قبل العضيات بوصفها آلية دفاع ضد ضرر الأكسدة Oxidant damage في مجموعة السوبر أوكسايد ديسميوتيزات (Marklund *et al*., 1982; Marklund 1984; Mccord and Fridovich , 1969). واحد أعضاء هذه المجموعة يعرف بالسوبر أوكسايد ديسميوتيز الخارج خلوي (EC-SOD)-Superoxide dismutase وهو جزء حيوي للدفاع ضد

الأنواع الاوكسيجينية الفعالة التي تتوسط ضرر النسيج ويقع في السائل النسيجي ومن هنا جاءت تسميته (Marklund *et al*., 1982; Marklund *et al*., 1986). تتألف مجموعة SOD من ثلاثة أنزيمات معدنية نحاس–زنك سوبر أوكسايد ديسميوتيز (Copper-Zinc-SOD SOD1)، ومنغنيز سوبر أوكسايد ديسميوتيز Manganese-SOD (Mn-SOD, SOD2)، وسوبر أوكسايد ديسميوتيز الخارج خلوي Extracellular SOD (SOD3) (Mak *et al*., 2007).

2) أنزيم الكاتيليز: هو أنزيم معروف مضاد للتأكسد وظيفته التنظيف من بيروكسيد الهيدروجين ويعمل على تحلله إلى ماء وبذلك فهو يعمل في تناغم مع أنزيم سوبر أوكسايد ديسميوتيز (Jeulin *et al*., 1989; Mak *et al*., 2007).

ثانيا: مضادات الأكسدة غير الأنزيمية **Non Enzymatic Antioxidants**

1) الكلوتاثيون: هو جزيئة ثلاثية الببتيد يوجد أما بشكل مختزل GSH أو مؤكسد GSSG بوساطة تكوين أصرة ثنائية الكبريت بين الجزيئتين (Lenzi *et al*., 1992). يوجد الكلوتاثيون في السايتوسول بتركيز النانومولار nanomolar، بينما تركيزه أقل في مصل الدم وفي السوائل الحيوية الأخرى. وعلى الرغم من كونه لا يستطيع ان يعبر أغشية الخلية فإن تركيزه في السوائل الحيوية يمكن ان يزداد بعد المعالجة الجهازية (إعطاء الدواء) (Lanzafame *et al*., 2009).

2) فيتامين E: توجد ثمانية مركبات ذائبة في الدهون وتمتلك فعالية فيتامين E إلا ان أكثرها أهمية والذي يوجد بشكل جاهز في الغذاء هو المركب ألفا توكوفيرول (Cole *et al*., 1988). يعد فيتامين E عاملا مضادا للأكسدة مهما حيث يمنع الجذور الحرة من أكسدة الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في غشاء الخلية (Bramley *et*

al., 2000). كما انه يعمل أيضا في المحافظة على غشاء الخلية ويؤثر في بناء DNA وانتقال الإشارات الخلوية (Azzi *et al.*, 2000).

3) فيتامين C: يعرف هذا الفيتامين باسم حامض الاسكوربيك والذي يعد من الفيتامينات السهلة الذوبان في الماء والسوائل النسيجية، ومصدره الرئيس هو الخضروات والفاكهة الطازجة كما انه يعد عامل مختزل Reducing agent فعال في الأنسجة الحية (Cole *et al.*, 1988). وفي ضوء ذلك فانه يؤدي دورا مهما في العديد من العمليات الحياتية داخل الجسم حيث انه مطلوب في تفاعلات التحلل المائي الحاصلة في الأنسجة الرابطة وبناء الكولاجين والأحماض الامينية Amino acids ويساهم في التئام الجروح وتأيض الدهون (Smirnoff, 2001; Lee *et al.*, 2000).

وتناولت هذه الدراسة كذلك مركب المالون داي الديهايد Malondialdehyde الذي يتولد في تفاعل جذور بيروكسيل الشحم Peroxyl lipid وهي جذور غير مستقرة (De-Zwart *et al.*, 1999; Gillham *et al.*, 2000). والمركب المذكور الذي هو ناتج نهائي لعملية أكسدة الشحوم يعد مؤشرا جيدا للضرر الذي يحدثه الجذر الحر وفرط الأكسدة Oxidative stress (Kasperska-Zajac *et al.*, 2008).

هدف الدراسة:

يهدف البحث إلى تحديد تأثير التدخين على بعض المعايير الكيموحيوية للأشخاص المدخنين، ولتحقيق هذا الهدف جرى اتباع الخطوات الآتية:

أولا: دراسة مدى تأثر النظام المضاد للتأكسد خارج الخلوي لدى المدخنين.

ثانياً: التحري عن الجزء الأكثر تضررا ومدى ارتباط هذا الضرر بالمتغيرات الأخرى.

ثالثاً: التعرف على القيم الطبيعية لمكونات هذا النظام.

الخلاصة

أجريت الدراسة في قضاء بعقوبة مركز محافظة ديالى للمدة من 10 تشرين أول 2010 إلى 1 أيار 2011 وتهدف هذه الدراسة إلى تحديد مدى تأثر النظام المضاد للتأكسد الخارج خلوي لدى المدخنين والتحري عن الجزء الأكثر تضررا ومدى ارتباط هذا الضرر بالمتغيرات الأخرى والتعرف على القيم الطبيعية لمكونات هذا النظام وشملت الدراسة 139 شخصا من المدخنين وغير المدخنين.

قسمت عينات الدراسة أولا على أساس عدد السكائر المستهلكة في اليوم الواحد وتضمن هذا التقسيم أربع مجموعات ثلاثاً منها من المدخنين (المجموعة الأولى الأشخاص الذين يدخنون اقل أو يساوي 15 سيكارة في اليوم، المجموعة الثانية الأشخاص الذين يدخنون أكثر من 15 سيكارة واقل أو يساوي 30 سيكارة في اليوم الواحد، المجموعة الثالثة الأشخاص الذين يدخنون أكثر من 30 سيكارة في اليوم الواحد) والمجموعة الرابعة مثلت مجموعة السيطرة وقد أظهرت نتائج المجموعات الثلاث من المدخنين عند مقارنتها بمجموعة السيطرة فروقا معنوية (عند مستوى احتمالية $P< 0.05$) يوجد زيادة في فيتاميني E و C وانخفاض مركب مالون داي الديهايد ومستوى الكلوتاثيون وفعالية أنزيمي سوبر أوكساید ديسميوتيز والكاتيليز. فيما لم تظهر النتائج أي فروق معنوية عند مستوى احتمالية $P< 0.05$ عند مقارنة مجموعات المدخنين الأولى والثانية، الأولى والثالثة، والثانية والثالثة.

كما أظهرت نتائج المعايير الدموية المبينة لصورة الدم الكاملة ان هناك فروقا معنوية (عند مستوى احتمالية $P< 0.05$) عند مقارنة المجموعات الثلاث للمدخنين بمجموعة السيطرة حيث لوحظ انخفاضا في مستوى الهيماتوكريت للمجموعة الثانية والثالثة وزيادة حساب كريات الدم البيضاء العدلة في مجموعتي المدخنين الأولى والثانية. بينما لم تظهر هذه النتائج فروقا معنوية عند مقارنة المجموعات الثلاث للمدخنين بمجموعة السيطرة (عند مستوى احتمالية $P< 0.05$) في: