مجله‌ی علمی، پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان
دوره‌ی ۱۹, شماره‌ی ۷۶, پاییز ۱۳۹۰, صفحات ۳۱ تا ۳۸

تغییرات سطح سرمی هپسیدین و ارتباط آن با سطح فاکتورهای التهابی و فعالیت بیماری آرتریت

دکتر سوسن کلاهی[۱]، دکتر امیر قربانی‌حق‌جو[۲]، دکتر مرضیه جنگی قره‌قشلاقی[۳]

نویسنده‌ی مسئول: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بیمارستان امام رضا susan.kolahi@gmail.com

دریافت: ۸۹/۷/۲۶ پذیرش: ۹۰/۳/۱۶

چکیده

مقدمه: *بیماری آرتریت روماتویید، بیماری التهابی شایعی می‌باشد که همراه با تخریب مفصلی، اختلال حرکتی و کاهش طول عمر همراه است. هپسیدین پروتئین فاز حاد می‌باشد که به‌واسطه‌ی IL6 در شرایط التهابی افزایش می‌یابد و از طریق تنظیم متابولیسم آهن باعث افزایش آن در داخل سلول می‌شود. هدف از این مطالعه ارزیابی تغییرات سطح سرمی هپسیدین و ارتباط آن با سطح فاکتورهای التهابی وفعالیت بیماری آرتریت روماتویید بود.*

روش بررسی: *مطالعه به روش تحلیلی، توصیفی در بین ۴۵ زن مبتلا به بیماری آرتریت روماتویید بدون مصرف دارو و ۴۵ زن سالم انجام گرفت. سطح سرمی هپسیدین، فریتین، هموگلوبین، TNF، مالون دی آلدیید (MDA) و hsCRP برای هر دو گروه اندازه‌گیری شد و میزان فعالیت بیماری از فرمول DAS 28-3(CRP) محاسبه شد.*

یافته‌ها: *سطح سرمی هپسیدین، TNF-α, hsCRP و MDA بالاتر از گروه کنترل بود. (به ترتیب P=۰/۰۲۸، P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۱۴) بین سطح سرمی هپسیدین و MDA با TNF-a, hsCRP, Hb, DAS، مدت بیماری و تعداد مفاصل درگیر، مفاصل دردناک و متورم در بیماران آرتریت روماتویید ارتباط معناداری وجود نداشت. اما بین هپسیدین با فریتین بالای ۶۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران آرتریت روماتویید ارتباط معنادار از لحاظ آماری وجود داشت (P= ۰/۰۳ و r= ۰/۵۷).*

نتیجه‌گیری: *نتایج این بررسی حاکی از آن است که اندازه‌گیری غلظت سرمی هپسیدین و فریتین در کنار تعیین غلظت سرمی فاکتورهای التهابی و سایر علایم بالینی در تشخیص و پیش‌بینی وقوع آترواسکلروز در بیماران با آرتریت روماتویید مفید خواهد بود.*

واژگان کلیدی: آرتریت روماتویید، هپسیدین، فریتین

مقدمه

بیماری آرتریت روماتویید یک آرتریت التهابی شایع می‌باشد که حدود ۰/۳۲ درصد از افراد جامعه را درگیرمی‌نماید (۱). این بیماری با تخریب مفصل و اختلال در عملکرد حرکتی و کاهش طول عمر می‌باشد (۲).

۱- فوق تخصص روماتولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات علوم دارویی و تیم تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- دکترای بیوشیمی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز، مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

امید به زندگی در این بیماران ۳ تا ۷ سال کمتر است، شواهد اخیر نشان می‌دهد بیماری‌های قلبی عروقی نقش مهمی در افزایش مرگ و میر در این بیماران دارد (۳). در آرتریت روماتویید عوامل پیش برنده ی التهاب به ویژه IL-6 (اینترلوکین ٦) افزایش می‌یابد. هرچند IL-6 با انجام و تشدید واکنش‌های التهابی از طرق مختلف می‌تواند اثرات خود را نمایان سازد اما نشان داده شده است که یکی از مسیرهای مهم آن از طریق مکانیسم آهن و هپسیدین می‌باشد. هپسیدین عامل کلیدی تنظیم انتقال آهن از ورای غشای سلولی است و در شرایط التهابی سیتوکین‌هایی نظیر Inter Leukin6 و Tumor Necrozing Factor-α سطح آن را افزایش می‌دهند (٤). مشخص گردیده است که افزایش هپسیدین با افزایش احتباس آهن همراه می‌باشد. همانگونه که می‌دانیم علیرغم این که آهن مهم‌ترین عنصر مورد نیاز بدن است اما یک عنصر مشکل زاست از سویی برای زندگی انسان حیاتی است و باعث انتقال اکسیژن به بافت‌ها می‌شود، از سویی دیگر اغلب واکنش‌های اکسیداتیو در سطح سلولی با واسطه ی آهن انجام می‌گیرد که برای بدن آسیب‌زا است و در شرایط التهابی با اکسیداسیون LDL (Low Density Lipid) عامل ایجاد بیماری‌های عروق کرونری می‌شود (٥). در یک بررسی بین سطح سرمی CRP (C Reactive Protein), ESR (Erythrocyte Sedimentation Rate) در بیماران با پلی آرتریت التهابی و مرگ ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط نزدیک یافت شده است (٦). افزایش فاکتورهای التهابی یکی از دلایل اصلی اختلالات بالینی بیماری‌های آرتریت روماتویید بوده، هرچند مکانیسم‌های مختلفی در این خصوص دخیل بوده است. این مساله مورد توجه و تاکید محققین قرار گرفته است، اما نقش افزایش هپسیدین ناشی از افزایش فاکتورهای التهابی به‌خصوص IL-6 و TNF-α در این بیماری که به‌دلیل ایجاد اختلال در متابولیسم، ذخیره و آزاد سازی آهن می‌باشد، اجتناب ناپذیر است. از طرفی با توجه به اثر تغییرات متابولیسم آهن بر پراکسیداسیون لیپیدی که ارتباط مستقیم با ظهور آترواسکلروز و افزایش مرگ و میر در این دسته از بیماران دارد، توجه و مطالعه و بررسی بیشتری را می‌طلبد. این مطالعه با در نظر گرفتن ارتباط فاکتورهای التهابی با هپسیدین و نقش آن در اختلالات متابولیسمی آهن و اکسیداسیون لیپیدی طراحی و انجام شد. امید آن می‌رود نتایج مطالعه‌ی حاضر بینش جدیدتری را در خصوص فاکتورهای اشاره شده در بیماران مبتلا مشخص سازد که از دیدگاه‌های تشخیص بیماری، سیر درمان و حتی پاسخ به درمان می‌تواند ارزش بالایی داشته باشد.

روش بررسی

جمعیت مورد مطالعه شامل دو گروه افراد مبتلا به آرتریت روماتویید (RA) و افراد سالم به‌عنوان گروه کنترل بود. به‌دلیل شیوع بالای بیماری در زنان نسبت به مردان (۳ به ۱) و جلوگیری از اثرات هورمورنی بیماران، زنان انتخاب شدند (۳) که در طی سال‌های ۸۷ تا۸۸ به درمانگاه‌ها و کلینیک‌های آموزشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند و گروه کنترل که از لحاظ سنی و جنسی مطابق با گروه بیمار بودند، به‌طور تصادفی از میان افراد مراجعه کننده جهت Checkup که از نظر معاینه بالینی سالم بودند، انتخاب شدند.

تعداد نمونه‌ی لازم برای مطالعه‌ی حاضر با در نظر گرفتن فرمول محاسبه‌ی حجم نمونه، تخمین ماهیانه تعداد بیماران مبتلا شده و مراجعه کننده، هزینه‌های برآورد شده و مطالعات مشابه انجام شده مشخص شد، با توجه به فاکتور اصلی مطالعه مورد نظر که هپسیدین می‌باشد، مقدار خطای قابل قبول آن (e=٥) برابر ٥ در نظر گرفته شد و با توجه به مقدار استاندارد شده ۱/۹٦ و اطمینان ۹٥ درصد و در نظر گرفتن

تغییرات انحراف معیار حدود ۵ با در نظر گرفتن امکان اندازه‌گیری حدود ٤٥ مورد با هر کیت الایزا افراد مورد مطالعه در هر گروه از ۳۰ نفر به ٤٥ نفر انتخاب شد. در مجموع ۹۰ نفر شامل ٤٥ نفر گروه کنترل و ٤٥ نفر بیمار مورد مقایسه و آنالیز آماری قرار گرفت. مطالعه به‌صورت تحلیلی-توصیفی مورد شاهد انجام گرفت. معیارهای ورود به مطالعه زنان بین ۲۰ تا ۵۰ سال مبتلا به RA اخیر بر اساس معیارهای ACR(American College of Rheumatology)(۳) و معیارهای خروج از مطالعه، افراد با BMI بیشتر از ۳۰، افراد مبتلا به دیابت، هیپوتیرویدی، سندرم نفروتیک، بیماری کبدی، قلبی، کلیوی، کوشینگ، آنمی داسی شکل، تالاسمی، حاملگی، مصرف دارو ی آنتی روماتیسمال (به‌جز پردنیزلون و NSAID)، ویتامین، آنتی اکسیدان حدود دو ماه قبل، مصرف سیگار و الکل، مصرف غذای نامتعارف بود. نمونه‌گیری پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه به‌صورت وریدی انجام شد و در لوله‌های آزمایش بدون هپارین تحت سانتریفوژ با دور آهسته قرار گرفت و نمونه ی سرم جدا شد، سپس در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد تا زمان آزمایش نگهداری شد. میزان فعالیت بیماری بر اساس فرم امتیازدهی DAS-28 تعیین گردید که این پرسشنامه حاوی ٤ محور میزان احساس بهبودی بیمار بر اساس Visual Analog (از صفر تا ۱۰۰ میلی‌متر)، تعداد مفاصل متورم, مفاصل حساس در ۲۸ مفصل و میزان CRP بود. تشخیص مفاصل متورم و حساس بر اساس معاینه ی پزشک روماتولوژیست و شمارش مفاصل در ۲۸ مفصل بود (۷).

DAS-28 بر اساس شدت بیماری به چهار ساب تایپ تقسیم می‌شود (DAS کمتر از ۲/٦ بیماری خاموش و کمتر از ۳/۲ خفیف بین ۵/۱ و۳/۲ متوسط و بیشتر از ۵/۱ شدید) (۸). هم‌چنین بیماران از نظر مدت زمان بیماری به دو گروه کمتر از ۲ سال و بیشتر از ۲سال تقسیم شدند. برای اندازه‌گیری هپسیدین (نانوگرم در میلی‌لیتر) از کیت‌های تولیدی شرکت Demeditec استفاده شد، اندازه‌گیری در شکل پروهپسیدین روش الایزا و اتصال رقابتی انجام شد. کمترین استاندارد استفاده شده برابر صفر و پس از آن برابر ۱۰ تا آخرین استاندارد استفاده شده برابر ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر می‌باشد.

برای اندازه‌گیری TNF-α (پیکوگرم در میلی‌لیتر) از کیت‌های تولیدی شرکت Bender MedSystems ,Vienna ,Austria و روش الایزا ساندویچی و آنتی‌بادی‌های اولیه پلی کلونال خرگوشی و آنتی‌بادی‌های ثانویه منوکلونال موشی ضد TNF-α انسانی استفاده شد. در اندازه‌گیری CRP (نانوگرم در میلی‌لیتر) از کیت‌های تولیدی شرکت Monobind Inc و روش الایزا استفاده شد. فریتین (نانوگرم در میلی‌لیتر) به‌روش الایزای ساندویچی و با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (نانوگرم در میلی‌لیتر) اندازه‌گیری شد. برای بررسی پراکسیداسیون لیپدی از شاخص میزان مالون دی آلدیید سرمی (MDA) استفاده شد. اساس روش اندازگیری MDAسرمی بر پایه‌ی واکنش با تیوباربیتورک اسید، استخراج بابوتانل نرمال، اندازه‌گیری جذب به‌روش اسپکتروفتومتری و مقایسه‌ی جذب با منحنی استاندارد می‌باشد. ضریب تغییرات Inter-Assay, Intra-Assay برای یک غلظت متوسط به‌ترتیب برابر ۶ و۴ درصد محاسبه گردید (۹). هموگلوبین (Hb) (گرم در دسی‌لیتر) به روش Cell Counter اندازه‌گیری شد. طبق تعریف آنمی فقر آهن با Hb<۱۲ و Ferritin <٦۰ و آنمی بیماری‌های مزمن با Hb<۱۲ و Ferritin >٦۰ در نظر گرفته شد (۱۰). لازم به‌ذکر است که تمامی داده‌ها به‌صورت کمی اندازه‌گیری شد. پس از جمع‌آوری داده‌ها و تکمیل پرسشنامه‌ها از محاسبه‌ی میانگین (X)، انحراف معیار (SD) و نمودار پراکندگی و Scaterplot و از آزمون T برای ارتباط متغیرهای کمی دو نمونه‌ی مستقل (Two Independent Sample-Test) استفاده شد. همچنین یادآوری می‌شود که آنالیزهای آماری

پس از بررسی توسط آزمون کولموگروف و نیز بررسی از نظر Skewness و Kurtosis انجام شد که می‌توانند SD و یا واریانس بالا را مشخص نمایند که راهنمای استفاده از تست‌های Nonparametric می‌باشد. سطح معنی‌دار (P-value) کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است. در مطالعه ی حاضر هیچگونه مداخله‌ای بر روی بیماران انجام نگرفت. بیماران که برای درمان به پزشک فوق‌تخصص خود مراجعه نمودند و برای تشخیص قطعی بیماری نیاز به انجام آزمایشات روتین داشتند که با هماهنگی با آزمایشگاه و موافقت کتبی بیمار سرم‌های باقی مانده جمع‌آوری و برای آزمایشات تکمیلی طرح حاضر استفاده شد

یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و آزمایشگاهی بیماران و افراد کنترل در جدول یک آورده شده است.

جدول ۱: مشخصات بالینی و آزمایشگاهی بیماران RA و افراد کنترل (HC)

مشخصات	RA	HC	P-value
سن (سال)	۴۰/۱۵±۹/۵	۳۸/۶۱±۵/۲۶	
DAS28-3	۳/۹۳±۰/۴۸	---	
(ug/ml) hsCRP	۱۲/۹۸±۱۰/۴۷	۲/۹±۲/۳۱	۰/۰۰۱
(pg/ml) TNF	۲۳/۸۵±۱۷/۱۴	۱۰/۶۵±۸/۹	۰/۰۰۱
(nmol/ml) MDA	۰/۹۹±۰/۴۹	۰/۷۵±۰/۴۱	۰/۰۱۴
(gr/dl) HB	۱۲/۵۴±۱/۵۶	۱۳/۵±۱/۶	۰/۰۰۱
فریتین (ng/ml)	۴۹/۴۴±۳۷/۳۹	۹۱/۶۱±۱۲۵/۹۵	۰/۰۷۳
هپسیدین (ng/ml)	۲۰۳/۵۸±۲۷۰/۹۹	۱۰۰/۴۸±۶۷/۰۵	۰/۰۲۸
مدت بیماری (ماه)	۲۰/۵۱±۲۰/۱۷	-	-
تعداد مفاصل دردناک	۴/۹±۳/۳	-	-
تعداد مفاصل متورم	۳۰/۸±۲/۵	-	-

RA: بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید، HC: گروه کنترل، TNF- à: فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور، hcCRP: پروتئین واکنشی c با حساسیت بالا، DAS 28-3: شدت فعالیت بیماری، HB : هموگلوبین، MDA: مالون دی آلدیید

بین سطح سرمی هپسیدین و MDA (Malon Dialdelyde) با DAS, Hb, hsCRP (High Sensivity C-Reactive Protein) و TNF-α مدت بیماری و تعداد مفاصل درگیر، مفاصل دردناک و متورم در بیماران آرتریت روماتویید ارتباط معناداری وجود نداشت. ۳۱ نفر (۶۸/۸ درصد) از بیماران فریتین کمتر از ۶۰ داشتند. در گروه RA با فریتین پایین‌تر ۶۰ بین فریتین و هپسیدین (P= ۰/۶۰) تفاوت معنادار به‌دست نیامد، اما بین فریتین و هپسیدین در افراد با فریتین بالای ۶۰ (P= ۰/۰۳ و r=۰/۵۷) ارتباط معنادار از لحاظ آماری وجود داشت. ۲ نفر (٤/٤ درصد) از بیماران آنمی بیماری مزمن و ۵ نفر

(۱۱/۱ درصد) آنمی فقر آهن داشتند، تفاوت معناداری بین هموگلوبین و هپسیدین در بیماران با آنمی (P= ۰/۸۱) و بدون آنمی (P= ۰/٦۹) وجود نداشت. بین MDA وهپسیدین بیماران (P= ۰/۱۱) ارتباط معناداری از لحاظ آماری به‌دست نیامد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر سطح سرمی هپسیدین بالاتر از گروه کنترل بود، ولی بین غلظت هپسیدین و میزان فعالیت بیماری ارتباط معنادار وجود نداشت. در مطالعه‌ی کوکا و همکارانش در مقایسه بین غلظت هپسیدین در بیماران RA ولوپوس، ۷۲ بیمار مبتلا به RA با متوسط سنی ۱۴/۱۲±۴۶/۴ سال و نسبت جنسی ۱۶/۵۶ را بررسی کردند (۱۱). در این مطالعه میانگین DAS ۱/۲٦±۳/۵۷ و میانگین سطح هپسیدین ۱۸۸/٤ ±۲۵۳/۷ نانوگرم در میلی‌لیتر بود و بیماران سطح سرمی هپسیدین بالاتر از بیماران ما داشتند، ولی مشابه بررسی ما ارتباطی بین غلظت سرمی هپسیدین و DAS بیماران وجود نداشت. در مطالعه‌ای که کیم و همکارانش روی ٤۰ بیمار RA با میانگین سنی ۱۳/۳ ± ۵۷/٦ و نسبت جنسی ٤/۳٦ انجام دادند (۱۲)، میانگین مدت بیماری و DAS و هپسیدین به‌ترتیب ۷٦/٦ ±۵۲/٦ ماه، ۱/۸٤ ±٤/٦٤ و ۷۹/۹ ± ۲۳۷/٦ نانوگرم در میلی‌لیتر بود. در این مطالعه ارتباط معناداری بین سطح سرمی هپسیدین و DAS وجود داشت. بیماران در دو گروه فعال یعنی DAS >۵/۱ (۳۵ درصد بیماران) و متوسط تا غیر فعال DAS <۵/۱ تقسیم شدند و پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی التهاب و آنمی در گروه با بیماری فعال بالاتر بود، ولی ما در مطالعه‌ی حاضر بیمارانی را وارد کردیم که اخیرا تشخیص داده شده بودند یا درمان اختصاصی برای آرتریت روماتویید دریافت نمی‌کردند. در نتیجه مدت بیماری، شدت فعالیت بیماری و تعداد مفاصل درگیر کمتری و نیز سطح سرمی پایین‌تری از نظر عوامل التهابی و آنمی داشتند و نیز وجود جنس مرد و سن بالای بیماران در مطالعه‌ی آقای کیم می‌تواند علت دیگر دلایل تفاوت در آمار و نتایج کسب شده با مطالعه‌ی ما باشد. در مطالعه‌ی حاضر ۷ نفر (۱۵/۵ درصد) آنمی داشتند که ۲ نفر (٤/٤ درصد) آنمی بیماری‌های مزمن (ACD) داشتند. سطح سرمی فریتین و هموگلوبین در بیماران RA پایین‌تر از گروه کنترل سالم بود. اما بین هپسیدین با فریتین بالای ٦۰ نانوگرم در میلی‌لیتر در بیماران آرتریت روماتویید ارتباط معنادار از لحاظ آماری وجود داشت و ارتباط معناداری بین هپسیدین و Hb وجود نداشت. در مطالعه‌ی آقای کولا و همکارانش متوسط سطح سرمی Hb بیماران با ۱/۱±۱۲/۸ گرم در دسی‌لیتر به مطالعه‌ی ما نزدیک بود و فریتین با ۲۲٤/۷±۱٤۱/۸ نانوگرم در میلی‌لیتر بیشتر از نتایج ما بود. ۳۳ درصد بیماران آنمی داشتند که از آن‌ها ۵۸ درصد آنمی بیماری‌های مزمن داشتند. در این مطالعه نیز ارتباط معنادار بین پروهپسیدین با Hb و فریتین وجود نداشت. در مطالعه‌ی کیم و همکارانش، سطح فریتین و Hb به‌ترتیب ۱۶۸/۶±۱۱۶/۶ نانوگرم در میلی‌لیتر و ۱/۵±۱۱/۹ گرم در دسی‌لیتر بود و بین سطح هپسیدین با سطح فریتین و Hb در بیماران RA مشابه مطالعه‌ی ما ارتباط معناداری به‌دست نیامد و غلظت هپسیدین در دو گروه بیماران با و بدون آنمی تفاوتی نداشت. در مطالعه‌ی حاضر سطح سرمی hsCRP و TNF-α افراد بیمار بالاتر از افراد کنترل سالم بود و این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود. ولی ارتباط معنادار آماری بین سطح هپسیدین با hsCRP و TNF-a به‌دست نیامد. در مطالعه‌ی کوکا متوسط سطح سرمی CRP (میلی‌گرم در لیتر) و TNF-α در بیماران RA به‌ترتیب ۴۳/۸±۳۳/۲ و ۷/۵±۷/۷ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود، سطح TNF-a پایین‌تر از نتایج ما بود، اما مشابه مطالعه‌ی ما ارتباط معنادار بین آماری بین سطح هپسیدین با CRP و TNF-a وجود نداشت. در مطالعه‌ی کیم سطح سرمی CRP و TNF-α در بیماران RA به‌ترتیب ۴±۲/۳

میلی‌گرم در لیتر و ۱۹۷/۸±۲۲/۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود و TNF-α بالاتر از نتایج ما بود. در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین سطح هپسیدین و TNF-a وجود داشت. در مطالعه‌ی حاضر سطح سرمی MDA در گروه بیماران با تفاوت معناداری بالاتر از گروه کنترل سالم بود. اما بین سطح سرمی MDA در گروه بیماران RA با هپسیدین و TNF-α ارتباطی وجود نداشت. هم چنین در این مطالعه بین سطح سرمی MDA شدت و مدت بیماری و تعداد مفاصل درگیر در بیماران RA ارتباط معنادار بدست نیامد. در مطالعه‌ی جاشوال و همکارانش (۱۳) بر روی ۲۰ بیمار RA در سنین ۲۵ تا ۷۰ سال با طول مدت بیماری ۹/۸±۶/۵۵ سال، سطح سرمی MDA ۱/۷±۱/۰۷ نانومول در میلی‌لیتر به‌دست آمد که بالاتر از نتایج ما بود، بنظر می‌رسد شکل مزمن بیماری و سن بالای بیماران یکی از علت‌های این تفاوت باشد. هپسیدین پروتئین فاز حادی است که در شرایط التهابی و با واسطه‌ی عوامل التهابی افزایش می‌یابد اما ارتباطی با عوامل التهابی مانند CRP، MDA و TNF-α ندارد و می‌تواند در سطح سرمی متوسط تا بالا با فریتین در حضور التهاب ارتباط داشته باشد، در این مطالعه هپسیدین در آنمی، سطح سرمی بالاتری داشت، ولی با پارامترهای آنمی ارتباط نداشت، از سویی بین هپسیدین و سطح سرمی MDA در بیماری خفیف تا متوسط که علامت وجود استرس اکسید اسیداتیو در بیماران RA است، ارتباط معنادار آماری وجود نداشت، هر چند در این بیماران، MDA بالاتر از افراد سالم بود. در این مطالعه بیماران افراد مبتلا به درجات خفیف تا متوسط بیماری آرتریت روماتویید بودند و دارویی به‌جز پردنیزولون و NSAID مصرف نکرده بودند، و این احتمالا می‌تواند یک علت تفاوت بین نتایج مطالعات قبلی و مطالعه ما باشد.

نتیجه گیری

نتایج این بررسی تاکید بر تغییرات متابولیسمی فاکتورهای التهابی و فاکتورهای درگیر در آنمی بیماران آرتریت روماتویید داشته که می‌تواند منجر به کاهش مقاومت در برابر تغییرات اکسیداتیو و تشدید آنمی و آترواسکلروز و در نهایت مرگ و میر ناشی از آن در این دسته از بیماران باشد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بر اندازه‌گیری غلظت سرمی هپسیدین و فریتین در کنار تعیین غلظت سرمی فاکتورهای التهابی و سایر علایم بالینی جهت تشخیص و پیش‌بینی وقوع آترواسکلروز در بیماران آرتریت روماتویید تاکید دارد.

References

1- Davatchi F. Pattern of rheumatic diseases in Asia-pacific and the tropics. *Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology*. 2005; 69: 3-5.

2- Dessein PH, Yobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2425-32.

3- Arnett F, Edworthy S, Bloch D, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*. 1988; 31 3.

4- Gutierrez G, Bajjinger SW, Darlet-Usmer VM, Landar A.Free radicals, mitochondria, and oxidized lipids: the emerging role in signal transduction in vascular cells. *Circ Res*. 2006; 99: 924-32.

5- Liu SX, Hou FF, Guo ZJ, et al. Advanced oxidation protein products accelerate

atherosclerosis through promoting oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1156-62.

6- Dixon WG,Symmons DMP. What effects might anti-TNFα treatment be expected to have on cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis? A review of the role of TNFα in cardiovascular pathophysiology. *Ann Rheum Dis*.2007; 66: 1132-6.

7- Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, et al. Disease activity score 28 as an instrument to measure disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34: 1987-91.

8- Fransen J, Van Riel PLCM. The diseases activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 39: 93-9.

9- Kanbak G, Sen S, Yetkin I, et al. The Effect of longterm erythropoietin therapy on the antioxidant ststus and lipid peroxidation in hemodialysis patients. *Ann Med Sci*. 1998; 7: 92-6.

10- Glossop JR, Dawes PT, Hassell AB, Mattey DL. Anemia in rheumatoid arthritis: association with polymorphism in the tumor necrosis factor receptor I and II genes. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1673-8.

11- Koca SS, Isik A, Ustundag B, Metin K, Aksoy K. Serum prohepcidin levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematsus. *Inflamation*. 2008; 31:146-52.

12- Kim HR, Kim KW, Yoon SY, Kim SH, Lee SH. Serum prohepcidine could reflect disease activity in patient with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*. 2010; 32: 348-52.

13- Jaswal Sh, Mehta HC, Sood AK, Kaur J. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant therapy. *Clini Chim Acta*. 2003; 338: 123-9.

Evaluation of Serum Hepcidin Levels and its Relation to Inflammatory Acute- Phase Proteins and Disease Progress in Patients with Rheumatoid Arthritis

Kolahi S[1], Ghorbanihaghjo A[2], Jangi Gharehgeshlaghi M[3]

[1]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

[2]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

[3]Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

Corresponding Author: Kolahi S. Dept. of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

E-mail: susan.kolahi@gmail.com

Received: 18 Oct 2010 **Accepted:** 6 Jun 2011

***Background and Objectives*:** Rheumatoid arthritis (RA) disease is a common inflammatory arthritis associated with joint destruction, motor disorder, and decreased life span. Hepcidin is an acute phase reactant protein which increases in inflammatory conditions mediated by IL-6 and its concentration elevates within the cell through regulating iron metabolism. The aim of this study was to evaluate the serum hepcidin and its association with acute-phase proteins and disease activity in patients with rheumatoid arthritis.

***Materials and Methods*:** In this case control study, 45 women with rheumatoid arthritis without prior therapy and 45 healthy individuals were investigated. After the physical examination and assessment of the disease activity based on DAS28-3(CRP) questionnaire, serum levels of hepcidin, TNF-α, hsCRP, ferritin, hemoglobin, and MDA (Malondialdehyde) were determined.

Results: Serum levels of hepcidin, MDA, TNF-α and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were higher in RA patients than the control group (P=0.028, P=0.001, P=0.001, P=0.014). Hepcidin and MDA levels did not correlate with the disease activity scores and TNF-α, hcCRP, and hemoglobin levels in the RA group. Hepcidin was significantly correlated with the serum levels of ferritin higher than 60 ng/ml (r=0.57, P=0.031).

Conclusion: From the results of this study it can be concluded that serum hepcidin and ferritin concentrations could be a useful laboratory marker in confirmatory diagnosis of anemia and atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Hepcidin, Ferritin