

ارتباط سطح سرمی تری گلیسیرید، لیپو پروتئین با دانسیته‌ی بالا، تومورنکروز فاکتور آلفا و رسپتورهای محلول آن با فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک

دکتر فرهاد غریب دوست*، دکتر منصور کریمی فر**، دکتر محمود اکبریان*، دکتر علی پاشا میثمی***،

دکتر فرهاد شهرام*، دکتر فریدون دواچی*، دکتر احمد رضا جمشیدی****، دکتر معصومه اخلاقی*****، دکتر عبدالهادی

ناجی*، دکتر شهرزاد خسروی*****

نویسنده‌ی مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات روماتولوژی mansoor_karimifar@yahoo.com

دریافت: ۸۵/۳/۱۸ پذیرش: ۸۵/۵/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، بیماری است که می‌تواند فرد را دچار عوارض تهدید کننده‌ی حیات کند. با توجه به شواهدی مبنی بر نقش مهم اندازه‌گیری سطح سرمی تری گلیسیرید (TG) و لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL) و تومورنکروز فاکتور آلفا (TNF- α) و رسپتورهای محلول نوع ۱ و ۲ آن در ارزیابی فعالیت لوپوس، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین عوامل مذکور با فعالیت لوپوس در سال ۱۳۸۴ در تهران انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی مقطعی از ۸۶ بیمار مبتلا به SLE که بر اساس معیارهای ورود به مطالعه به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شده بودند، نمونه‌های خون ناشتا تهیه و فعالیت بیماری با روش (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]) محاسبه و کسب امتیاز ۶ و بالاتر به عنوان لوپوس فعال و امتیاز کمتر از ۶ به عنوان لوپوس خاموش تلقی شد. سطح سرمی TNF- α ، sTNFR1، sTNFR2 به روش الیزا (Bender Medsystem) و سطح چربی‌های خون (TG و HDL) بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی به وسیله‌ی تست‌های مرسوم شیمیایی اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تی، من ویتنی و ضریب همبستگی پیرسون مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: ۴۶ نفر (۵۳/۵ درصد) از افراد دارای بیماری غیر فعال و ۴۰ نفر (۴۷/۵ درصد) دارای بیماری فعال بودند. سطح TG با فعالیت بیماری، sTNFR2 ($P=0/001$) و TNF- α ($P=0/01$) ارتباط معنی‌دار مستقیم داشت. برعکس سطح سرمی HDL با SLEDAI ($P=0/007$)، TNF- α ($P=0/01$) و sTNFR1 ($P=0/001$) ارتباط معکوس داشت. بین TG و HDL با sTNFR2 ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد. استفاده از آنالیز رگرسیون چند متغیره خطی نشان داد که سه متغیر TG، sTNFR1 و sTNFR2 برای پیش‌گویی فعالیت بیماری، در مدل نهایی نگه داشته می‌شوند و TNF- α و HDL از مدل خارج می‌شوند.

نتیجه‌گیری: دیس لیپوپروتئینمی (افزایش TG و کاهش HDL) با فعالیت بیماری SLE ارتباط مستقیم دارد که به دنبال افزایش فعالیت TNF- α و رسپتورهای محلول آن صورت می‌گیرد. بر این اساس سطح سرمی TG، HDL، TNF- α و رسپتورهای محلول آن با فعالیت لوپوس ارتباط داشته و شاخص‌های با ارزشی برای ارزیابی فعالیت بیماری لوپوس می‌باشند.

واژگان کلیدی: لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، تری گلیسیرید (TG)، لیپو پروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL)، تومورنکروز فاکتور آلفا (TNF- α)، رسپتورهای محلول تومورنکروز فاکتور آلفا (sTNFR1، sTNFR2)، اندیکس فعالیت لوپوس

**** فوق تخصص روماتولوژی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** فوق تخصص روماتولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

***** پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات روماتولوژی

* فوق تخصص روماتولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

** فلوشیپ روماتولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** متخصص پزشکی اجتماعی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) می‌تواند بسیار خطرناک و تهدید کننده‌ی حیات باشد، از این رو تشخیص و درمان زودرس این بیماری امری ضروری و در این راستا، تشخیص بیماری با انجام آزمایش‌های ساده و به کارگیری اقدامات لازم در درمان بیماری از اهمیت بسیاری برخوردار است (۵-۱). تومور نکروز فاکتور آلفا (Tumor Necrosis Factor Alfa [TNF- α]) یک سیتوکین پیش التهابی است که به وسیله‌ی بسیاری از سلول‌ها تولید می‌شود. تصور می‌شود ماکروفاژها سلول‌های اصلی تولید کننده‌ی TNF- α باشند. این سیتوکین دارای یک ظرفیت القایی دیس لیپوپروتئینی، مقاومت به انسولین و فعالیت سلول‌های اندوتلیال می‌باشد و در پلاک آترواسکلروتیک هم حضور دارد. TNF- α اثرات خود را از طریق دو نوع ریسپتور محلول نوع ۱ تومور نکروز فاکتور آلفا (P60 یا sTNFR1=P55) و ریسپتور محلول نوع ۲ تومور نکروز فاکتور آلفا (P80 یا sTNFR2=P75) اعمال می‌کند. این ریسپتورها در سطح اکثر سلول‌ها ظاهر و به عنوان جزیی از روند پاسخ به TNF- α وارد جریان خون می‌شوند (۱). در بیماری لوپوس نظیر سایر حالات التهابی، مقدار ریسپتورهای محلول TNF- α در خون و معمولاً موازی با مقدار TNF- α در گردش خون افزایش می‌یابد (۱،۲).

دیس لیپوپروتئینی در SLE شامل افزایش تری گلیسرید (TG) و کاهش لیپوپروتئین با دانسیته‌ی بالا (HDL) می‌باشد که با فعالیت بیماری و نیز فعالیت سیستم TNF- α ارتباط نزدیکی داشته و می‌تواند نشانه‌ای از درگیری کلیه و قلب باشد (۳). مقادیر کم HDL با فعالیت بیماری SLE مرتبط می‌باشد. در واقع HDL یک ماده‌ی محافظت کننده از عروق می‌باشد که باعث حرکت کلسترول از عروق آترواسکلروتیک به کبد می‌شود و با خاصیت ضد التهابی خود موجب مهار

چسبندگی سلول‌های اندوتلیال می‌گردد. به علاوه HDL مرتبط با آپولیپوپروتئین AI باعث کاهش تولید TNF- α از طریق مهار تماس سلول‌های T محرک منوسیت‌ها می‌گردد. به نظر می‌رسد کاهش HDL پی‌آمد بعدی SLE فعال باشد، اما ممکن است به طور غیر مستقیم در افزایش التهاب در SLE نیز دخیل باشد. یکی از اولین اثراتی که به TNF- α نسبت داده می‌شود، توانایی مهار لیپوپروتئین لیپاز (LPL) می‌باشد (آنزیم مهمی که باعث کاهش TG غنی از لیپوپروتئین با دانسیته‌ی خیلی پایین [VLDL] در گردش خون می‌شود). در بیماران لوپوسی فعالیت LPL مورد مطالعه قرار گرفته و مشخص شده است که فعالیت این عامل در مبتلایان به SLE نسبت به افراد سالم، حدود ۵۰ درصد کاهش یافته است. بنابراین با کاهش فعالیت این آنزیم، TG در بیماران لوپوسی افزایش می‌یابد. درمورد نقش ریسپتورهای محلول تصور می‌شود که باعث مهار فونکسیون TNF- α می‌شوند (۴،۳). با توجه به شواهد موجود، این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین سطح سرمی TG، HDL، TNF- α و ریسپتورهای محلول آن با فعالیت SLE در سال ۱۳۸۴ در تهران انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه‌ی مقطعی بر روی ۸۶ بیمار که براساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکای (American College of Rheumatology [ACR]) مبتلایان به SLE انجام شد که به درمانگاه کلاژنوز و یا بخش مرکز تحقیقات روماتولوژی بیمارستان دکتر شریعتی تهران مراجعه نموده بودند. برای افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه داشتند مصاحبه و معاینه انجام و بر اساس فرم شاخص فعالیت بیماری لوپوس اریتماتوز سیستمیک (The Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index [SLEDAI]) میزان فعالیت بیماری محاسبه گردید.

بر اساس معیار SLEDAI کسب امتیاز ۶ و بالاتر به عنوان لوپوس فعال و امتیاز کمتر از ۶ به عنوان لوپوس خاموش تلقی شد (در این سیستم حداقل و حداکثر فعالیت بیماری به ترتیب صفر و ۱۰۵ می باشد) (۵).

افراد باردار، مبتلا به عفونت خونی، هیپوتیریدی، دیابت و افرادی که دارای سابقه‌ی هیپرلیپیدمی، مصرف داروهای کاهش دهنده‌ی چربی و ضد بارداری داشته و نسبت به ۱۲ ساعت ناشتا بودن تحمل نداشتند (به دلیل ضرورت خون‌گیری ناشتا)، از مطالعه خارج شدند (۳،۵). تمام آزمایشات با روش و کیت‌های ثابت انجام شد. آزمایشات TNF- α و رسپتورهای محلول آن با کیت‌های Bender MedSystem (ساخت اتریش)، به روش الیزا انجام شدند. برای اندازه‌گیری TNF- α ، سرم با رقت ۱:۲ به کار برده شد. محدوده‌ی به دست آمده برای TNF- α ، ۱۱/۴ تا ۸۳/۶ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. برای اندازه‌گیری sTNFR1 و sTNFR2، سرم با رقت ۱:۱۰ استفاده شد. محدوده‌ی به دست آمده برای sTNFR ۰/۹ تا ۹/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، برای sTNFR2 ۶ تا ۱۰۳ نانوگرم در میلی‌لیتر، برای TG ۲۴ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و برای HDL ۱۲ تا ۹۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. با خطای ۵ درصد و قدرت حداقل معادل ۰/۸، حجم نمونه معادل ۷۸ نفر محاسبه شد و جهت اطمینان مطالعه بر روی ۸۶ نفر انجام گرفت. برای مقایسه‌ی بیماران با لوپوس فعال و غیرفعال از آزمون تی و برای بررسی نقش جنسیت از آزمون کای دو و به منظور بررسی ارتباط متغیرهای مطالعه با فعالیت بیماری از آزمون همبستگی پیرسون استفاده و ارزش P کمتر از ۵ درصد معنی‌دار تلقی شد و نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه تمامی بیمارانی که بر اساس معیار ACR مبتلا به SLE بودند، مورد مصاحبه و معاینه قرار گرفتند. پس

از حذف تعداد ۶ نفر به دلیل TSH بیشتر از ۴، ۳ نفر به دلیل قند خون ناشتای بیشتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۱ نفر به دلیل عفونت خونی با استافیلوکوک طلایی، در نهایت مطالعه بر روی ۸۶ بیمار انجام گرفت که ۷۷ نفر آن‌ها زن (۸۹/۵ درصد با فاصله‌ی اطمینان ۸۳ تا ۹۶ درصد) و ۹ نفر مرد (۱۰/۵ درصد با فاصله‌ی اطمینان ۴ تا ۷ درصد) بودند و آزمون کای دو تفاوت معنی‌داری بین جنسیت و فعالیت لوپوس نشان نداد. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $28/7 \pm 10/2$ سال با حداقل ۱۳ و حداکثر ۵۸ سال بود. از نظر میزان فعالیت لوپوس با استفاده از روش SLEDAI، ۴۶ نفر (۵۳/۵ درصد) از بیماران مبتلا به لوپوس غیرفعال و ۴۰ نفر (۴۶/۵ درصد) دارای لوپوس فعال بودند. حداقل فعالیت بیماران در این مطالعه معادل امتیاز صفر از ۱۰۵ و حداکثر فعالیت بیماری معادل ۴۱ از ۱۰۵ با استفاده از روش SLEDAI بود. بر مبنای ACR تمام بیماران مورد مطالعه حداقل ۴ معیار تشخیصی لوپوس را داشتند. از نظر طول زمان ابتلا به SLE، متوسط مدت بیماری ۵/۹ و میانه‌ی آن ۵ سال بود. صدک ۲۵، ۲/۱۵ و صدک ۷۵، ۸ سال بود. بیماران از نظر فعالیت فیزیکی در سه گروه قرار گرفتند به طوری که ۱۹ نفر (۲۲/۸ درصد) فعالیت فیزیکی کمتر از معمول، ۶۰ نفر (۶۹/۸ درصد) فعالیت معمول روزمره داشتند و ۷ نفر (۸/۱ درصد) علاوه بر فعالیت‌های روزمره فعالیت شدید و ورزش هم داشتند. میزان TG و HDL در سه گروه فوق تفاوت معنی‌داری نداشت.

از نظر رژیم غذایی ۸۴ نفر (۹۷/۷ درصد) از بیماران رژیم معمولی و ۲ نفر (۲/۳ درصد) رژیم غذایی داشتند و میزان TG و HDL در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. از نظر مصرف سیگار ۸۲ نفر (۹۵/۳ درصد) از بیماران غیر سیگاری و ۴ نفر (۴/۷ درصد) سیگاری بودند و متوسط مصرف سیگار آن‌ها دو نخ در روز بود. ارتباطی بین مصرف سیگار با غلظت TNF- α مشاهده نشد.

بر اساس معیارهای ATPIII (Adult Treatment Panel) که TG بیش از ۱۵۰، HDL کمتر از ۴۰ را در آقایان و کمتر از ۵۰ میلی گرم در دسی لیتر را در خانم‌ها غیر طبیعی می‌داند (۶)، در این مطالعه ۲۴ نفر (۲۷/۹ درصد) TG و ۳۷ نفر (۴۳ درصد) HDL غیرطبیعی داشتند. تعداد بیماران با TG غیر طبیعی در گروه فعال ۲۲ نفر (۵۵ درصد) و در گروه غیر فعال ۲ نفر (۴/۳ درصد) بود. تعداد بیماران با HDL غیرطبیعی در گروه فعال ۲۵ نفر (۶۲/۷ درصد) و در گروه غیر فعال ۲۴ نفر (۵۲/۲ درصد) بود که تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. مقایسه‌ی میانگین غلظت TG، HDL، TNF- α ، sTNFR1 و sTNFR2 در بیماران فعال و غیر فعال (جدول ۱) نشان می‌دهد که مقادیر متوسط TG ($P=0/001$)، TNF- α ($P=0/002$)، sTNFR1 ($P=0/001$) و sTNFR2 ($P=0/002$) به صورت معنی‌داری در بیماران فعال بالاتر از بیماران غیر فعال می‌باشد، ولی این تفاوت در HDL معنی‌دار نبود. در ارزیابی فعالیت لوپوس بر مبنای SLEDAI ضریب همبستگی پیرسون، همبستگی مثبت بین فعالیت

بیماری با TG ($r=0/59$ و $P=0/001$)، TNF- α ($r=0/4$ و $P=0/001$)، sTNFR1 ($r=0/62$ و $P=0/001$) و sTNFR2 ($r=0/38$ و $P=0/001$) نشان داد و بین فعالیت بیماری و HDL همبستگی منفی ($r=-0/29$ و $P=0/007$) مشاهده شد. انجام آنالیز رگرسیون چند متغیره جهت تعیین مدل پیش‌گویی کننده‌ی شدت بیماری، نشان داد که سه متغیر TG، sTNFR1 و sTNFR2 برای پیش‌گویی فعالیت بیماری در مدل نهایی باقی می‌ماند و TNF- α و HDL از مدل خارج می‌شوند به این معنی که TNF- α و HDL عوامل مستقلی نبوده و تاثیر آن‌ها به عوامل دیگری وابسته است. بر این اساس، فرمول زیر $SLEDAI = -3/7 + 1/6 sTNFR1 + 0/4 TG + 0/9 sTNFR2$ که در آن غلظت sTNFR1 و sTNFR2 برحسب نانوگرم در میلی لیتر و غلظت TG بر حسب میلی گرم در دسی لیتر می‌باشد جهت محاسبه‌ی فعالیت بیماری SLE قابل استفاده خواهد بود. رسم نمودار ROC برای تعیین حساسیت و ویژگی عوامل ۵ گانه (TG، HDL، TNF- α ، sTNFR1 و sTNFR2)، جهت تعیین فعالیت بیماری (نمودار ۱) نشان داد

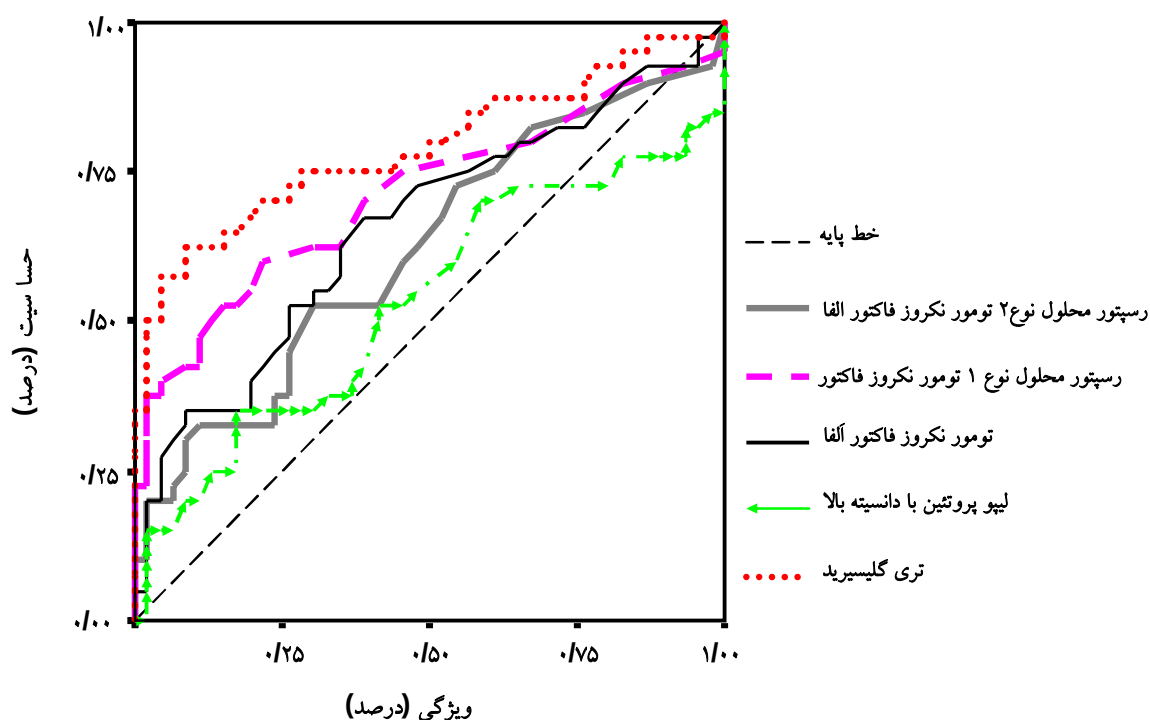
جدول ۱: مقایسه‌ی میانگین غلظت‌های TG، HDL، TNF، sTNFR1 و sTNFR2 در بیماران مبتلا به

لوپوس اریتماتوز فعال و غیر فعال، تهران ۱۳۸۴

متغیر	فعالیت لوپوس بر مبنای SLEDAI	انحراف معیار $\pm$ میانگین غلظت
TG ^۱	غیر فعال (n= ۴۶)	۸۸/۶ $\pm$ ۳۳/۹
	فعال (n= ۴۰)	۱۷۷/۵ $\pm$ ۹۶/۵
HDL ^۲	غیر فعال	۵۳/۴ $\pm$ ۱۲/۶
	فعال	۵۴/۴۸ $\pm$ ۱۸/۶
TNF- α ^۳	غیر فعال	۱۸/۳ $\pm$ ۴/۹
	فعال	۲۳/۸ $\pm$ ۱۴/۷
sTNFR1 ^۴	غیر فعال	۱/۹ $\pm$ ۰/۶
	فعال	۳/۴ $\pm$ ۲/۲
sTNFR2 ^۵	غیر فعال	۱۶/۷ $\pm$ ۱۰/۵
	فعال	۲۶/۱ $\pm$ ۲۲/۴

TG^۱: تری گلیسیرید HDL^۲: لیپو پروتئین با دانسیته‌ی بالا TNF- α ^۳: تومور نکروز فاکتور آلفا

sTNFR1^۴: رسپتورهای محلول نوع ۱ TNF- α sTNFR2^۵: رسپتورهای محلول نوع ۲ TNF- α



نمودار ۱: نمودار راک بر اساس متغیرهای پیش‌گویی کننده $stnfr1$ $stnfr2$ ، TNF ، HDL ، TG

به منظور تعیین فعالیت بیماری، تهران ۱۳۸۴

$TNF-\alpha$ ، $stnfr1$ و $stnfr2$ وجود داشت.

در مطالعه‌ای که به مدت ۴ سال بر روی ۲۰۸ بیمار مبتلا به SLE انجام شد، فعالیت لوپوس با روش (SLE Disease Activity Measure [SLAM]) محاسبه گردید و سپس همبستگی TG و HDL با فعالیت بیماری و نیز با $TNF-\alpha$ و رستپورهای محلول آن مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که سطح سرمی TG با میزان فعالیت لوپوس با روش SLAM همبستگی مستقیم دارد ($r=0.48$ و $P=0.001$). بین TG با $TNF-\alpha$ همبستگی مستقیم وجود داشت ($r=0.29$ و $P=0.001$) و سطح سرمی HDL رابطه‌ی معکوسی با SLAM ($r=-0.27$ ، $P=0.003$) داشت (۳). در مطالعه‌ی دیگری ۴۰ بیمار مبتلا به لوپوس و ۲۴ نفر افراد سالم جامعه در سه گروه قرار داده شدند. بیماران

که سطح زیر منحنی برای TG ، 0.79 ($P=0.001$)، برای HDL ، 0.531 ($P=0.06$)، برای $TNF-\alpha$ ، 0.659 ($P=0.01$)، برای $stnfr1$ ، 0.712 ($P=0.002$) و برای $stnfr2$ ، 0.62 ($P=0.056$) می‌باشد. با توجه به مقادیر فوق بهترین شاخص در تعیین فعالیت بیماری TG ، $stnfr1$ ، $TNF-\alpha$ و $stnfr2$ می‌باشند، اما HDL به عنوان یک شاخص برای تشخیص شدت بیماری چندان مناسب نمی‌باشد.

بحث

در مطالعه‌ی حاضر فعالیت بیماری لوپوس ۸۶ نفر با روش SLEDAI محاسبه گردید و نتایج نشان داد که سطح سرمی TG با میزان فعالیت لوپوس با استفاده از روش SLEDAI همبستگی مستقیم و با HDL رابطه‌ی معکوسی داشت. هم‌چنین همبستگی منفی بین HDL با

لوپوسی به دو گروه فعال و غیر فعال (۲۱ نفر فعال و ۱۹ نفر غیر فعال) تقسیم شدند و نمونه‌ی خون آنان جهت تعیین سطح سرمی $TNF-\alpha$ ، $sTNFR1$ و $sTNFR2$ گرفته شد. فعالیت بیماری با روش SLEDAI محاسبه و در پایان مشخص گردید که سطح سرمی رسپتورهای محلول $TNF-\alpha$ در بیماران فعال به صورت معنی‌داری بالاتر از بیماران غیر فعال است. سطح سرمی رسپتورهای محلول $TNF-\alpha$ در بیماران غیر فعال به صورت معنی‌داری بالاتر از سطح جامعه، ولی سطح $TNF-\alpha$ در لوپوس غیر فعال و جامعه تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه‌ی مذکور بیمارانی که نفريت لوپوسی داشتند نسبت به کسانی که نفريت نداشتند سطح سرمی $sTNFR1$ و $sTNFR2$ بالاتری داشتند ($P=0/005$) (۶).

در مطالعه‌ی حاضر غلظت سرمی $sTNFR1$ ($P=0/001$)، $sTNFR2$ ($P=0/02$) و $TNF-\alpha$ ($P=0/02$) در بیماران لوپوس فعال، به صورت معنی‌داری بالاتر از بیماران دارای لوپوس غیر فعال بود. در مطالعه‌ی حاضر ۲۷/۹ درصد بیماران (۲۴ نفر) TG بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و ۳۷ نفر (۴۳ درصد) HDL پایین بر حسب جنس داشتند. علت کمتر بودن دیس‌لیپیدمی در مطالعه‌ی حاضر می‌تواند مربوط به این مسئله باشد که اکثر بیماران موارد شناخته شده و تحت درمان دارویی بودند.

در یک مطالعه که روی ۷۷ بیمار مبتلا به SLE صورت گرفت، ۷۵/۳ درصد دیس‌لیپیدمی (با حدود اطمینان ۹۵ درصد ۶۵/۳ تا ۸۴/۶ درصد) وجود داشت. ۴۴/۲ درصد بیماران TG مساوی و بیشتر از ۱۵۰ و ۲۶ درصد بیماران HDL کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر داشتند (۷). در مطالعه‌ی حاضر ۲۷/۹ درصد بیماران TG بیشتر و ۴۳ درصد HDL پایین‌تر بر حسب جنس داشتند. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که جنسیت زن یا مرد تأثیری در فعالیت بیماری ندارد (۳) که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی دارد. در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی $TNF-\alpha$ با رسپتورهای

محلول آن شامل $sTNFR1$ ($r=0/54$, $P=0/001$) و $sTNFR2$ ($r=0/31$, $P=0/004$) مشاهده شد. هم‌چنین ارتباط معنی‌داری بین ظهور Antids-DNA با $TNF-\alpha$ ($P=0/03$)، $sTNFR1$ ($P=0/004$) و $sTNFR2$ ($P=0/007$) وجود داشت. مشابه این نتایج در سایر مطالعات نیز حاصل شده است (۳). در مطالعه‌ی دیگری، طی چندین آنالیز رگرسیون چند متغیره نشان داده شد که سطح خونی TG، $TNF-\alpha$ مستقل از فعالیت بیماری بودند (۳). در مطالعه‌ی حاضر، در آنالیز رگرسیون چند متغیره خطی نشان داده شد که سه متغیر TG، $sTNFR1$ و $sTNFR2$ برای پیش‌گویی فعالیت بیماری در مدل نهایی باقی می‌مانند و $TNF-\alpha$ و HDL فاکتورهای مستقل نبوده و وابسته به عوامل دیگری هستند و از مدل حذف می‌شوند.

در مطالعه‌ای که لوپوس بیماران به تازگی تشخیص داده شده بود و هنوز تحت درمان قرار نگرفته بودند، TG از سطح بالایی برخوردار بود (۳). به عبارت دیگر می‌توان گفت درمان مناسب باعث بر طرف شدن دیس‌لیپیدمی می‌گردد. این یافته‌ها توسط مطالعه‌ی ما نیز تایید گردید. در مطالعه‌ی حاضر یک بیمار جدید بدون دریافت دارو و دارای لوپوس فعال با $SLEDAI = 35$ ، دارای ۳۴۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر TG و ۳۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر HDL بود که تأکیدی بر این مسئله است که بیماران لوپوسی که هنوز دارو دریافت نکرده‌اند دیس‌لیپیدمی واضح دارند. همان‌طور که انتظار می‌رود در سیتی سمی با عوامل باکتریایی غلظت $TNF-\alpha$ و رسپتورهای محلول آن افزایش یافته و دیس‌لیپیدمی نیز ایجاد می‌گردد (۸،۹).

در مطالعه‌ی حاضر یکی از بیماران که ۲۰ سال داشت به دلیل سیتی سمی با استافیلوکوک طلایی از مطالعه حذف گردید، ولی به دلیل شگفت آور بودن مقادیر $TNF-\alpha$ و رسپتورهای محلول آن در اینجا به آن اشاره می‌گردد. این بیمار که از نظر فعالیت لوپوس بر مبنای SLEDAI امتیاز ۶۹ داشت،

در یک مطالعه بیماران لوپوس فعال که هنوز دارو مصرف نکرده بودند، با بیماران غیر فعال لوپوس که دارو مصرف نکرده بودند، مقایسه شدند. بیماران لوپوسی فعال TG بالاتر و HDL پایین‌تری نسبت به بیماران غیر فعال داشتند (۱۱).

در مطالعه‌ی حاضر میانگین تری گلیسیرید در بیماران فعال ۱۷۷/۵ و در بیماران غیر فعال ۸۸/۶ میلی گرم در دسی لیتر بود ($P=0/001$)، ولی HDL در بیماران فعال ۵۴/۴۸ و در بیماران غیر فعال ۵۳/۴ میلی گرم در دسی لیتر بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. علت را می‌توان به این امر نسبت داد که چون بیماران بررسی شده در مطالعه‌ی ما از قبل شناخته شده بودند و در حال مصرف دارو بودند، مصرف دارو به خصوص داروهای ضد مالاریا باعث کم شدن تفاوت HDL در بین ۲ گروه شده است. در مطالعه‌ای که روی ۱۳۳ بیمار سالم صورت گرفت، ۸۰ نفر آن‌ها سیگار نمی کشیدند و ۵۳ نفر سیگاری بودند، غلظت sTNFR2 در بیماران سیگاری $0/8 \pm 3/7$ و در بیماران غیر سیگاری به طور متوسط $0/7 \pm 3/4$ نانو گرم در میلی لیتر بود ($P=0/03$) (۱۲).

در مطالعه‌ی حاضر که روی ۸۶ بیمار لوپوسی صورت گرفت، ۸۲ نفر (۹۵/۳ درصد) غیر سیگاری و فقط ۴ نفر (۴/۷ درصد) سیگاری بودند. میانگین غلظت TNF- α در ۴ بیمار سیگاری ۱۷/۴ پیکوگرم در میلی لیتر، میانگین غلظت sTNFR1 ۲/۳ و sTNFR2 ۱۴/۵ نانوگرم در میلی لیتر بود و تفاوت معنی‌داری با میانگین غلظت بیماران غیر سیگاری نداشت که احتمالاً مربوط به تعداد کم بیماران سیگاری در این مطالعه است. نتایج مطالعه‌ی دیگری نشان‌گر آن است که بیماران هیپوتیروئیدی نسبت به افراد نرمال جامعه سطح TNF- α و رسپتورهای محلول بالاتری دارند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، برای اجتناب از فاکتورهای مخدوش کننده‌ی فوق، بیماران هیپوتیروئید از مطالعه حذف شدند.

در مطالعه‌ای که بر روی ۶۰ بیمار دارای لوپوس خاموش و ۳۰ نفر از بیماران سالم جامعه صورت گرفت، مشخص گردید

دارای غلظت سرمی TNF- α معادل ۸۵/۲ پیکوگرم در میلی لیتر بود، در حالی که میانگین TNF- α در بیماران فعال ۲۲/۲ پیکوگرم در میلی لیتر بود. یعنی مقدار TNF- α این بیمار تقریباً چهار برابر متوسط بیماران فعال، افزایش یافته بود. sTNFR1 در این بیمار ۸/۳ نانوگرم در میلی لیتر بود که در مقایسه با میانگین بیماران فعال (۲/۹ نانوگرم در میلی لیتر) تقریباً ۳ برابر افزایش نشان می‌داد. غلظت sTNFR2 در این بیمار ۱۸۵ نانوگرم در میلی لیتر بود که در مقایسه با متوسط غلظت این ماده در بیماران فعال (۲۳/۵ نانو گرم در میلی لیتر) تقریباً ۸ برابر افزایش نشان می‌داد. غلظت TG در این بیمار ۱۲۰ و غلظت HDL ۲۸ میلی گرم در دسی لیتر بود. در مطالعه‌ی حاضر حداکثر فعالیت بیماری ۴۱ بود و در این بیمار فعال غلظت TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, TG و HDL به ترتیب ۲۲/۴ پیکوگرم در میلی لیتر، ۶/۱ نانو گرم و ۳۱ نانوگرم در میلی لیتر، ۲۸۴ و ۳۰ میلی گرم در دسی لیتر بود. چنانچه مشاهده می‌گردد مقادیر TNF- α و رسپتورهای محلول آن در سیتی سمی تفاوت فاحشی با فعال‌ترین بیمار ما دارد. در خصوص افزایش ۸ برابری sTNFR2 لازم است به مقاله‌ای که در سال ۲۰۰۳ منتشر گردیده، اشاره کرد. در این مطالعه بیماران دارای سیتی سمی مورد بررسی قرار گرفتند و سطح TNF- α , sTNFR1 و sTNFR2 آن‌ها بالا بود. بر اساس نتایج این تحقیق sTNFR1 در مراحل اولیه‌ی بیماری افزایش یافته ولی sTNFR2 تا پایان عفونت بالا باقی مانده است و در نهایت زمانی که بیمار از سیتی سمی نجات می‌یابد، مقدار sTNFR2 بسیار افزایش می‌یابد و این دلیل پیش آگهی خوب وی می‌باشد، در صورتی که اگر در بیماری sTNFR1 به sTNFR2 پیشی گیرد، دلیل پیش آگهی بد بیماری و مرگ احتمالی بیمار می‌باشد (۱۰). در مطالعه‌ی ما این بیمار ۲۰ ساله که سیتی سمی استافیلوکوکی داشت سطح سرمی sTNFR2 ۸ برابر بیماران لوپوسی فعال بود. وی با درمان ضد استاف نجات یافت و با حال عمومی خوب مرخص گردید.

که مصرف کلروکین به تنهایی یا همراه با پردنیزولون اثرات مفیدی روی دیس لیپوپروتئینمی ناشی از SLE دارد که به خصوص باعث کاهش TG و افزایش HDL می‌گردد و در مقایسه با کسانی که فقط پردنیزولون مصرف می‌کنند درمان ترکیبی با دیس لیپیدمی کمتری همراه بوده است (۱۱). در مطالعه‌ی حاضر ۱۵ نفر (۱۷/۴ درصد) قرص کلروکین با میانگین ۱۳۵ میلی‌گرم دریافت می‌کردند و میانگین غلظت TG در بیماران دریافت کننده‌ی این دارو ۷۶ و در کسانی که این دارو را مصرف نمی‌کردند، ۱۴۱/۴ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که میزان تفاوت ۶۵/۲ معنی‌دار بود ($P=0/001$). میانگین غلظت HDL در مصرف کلروکین ۵۵/۸ و در موارد عدم مصرف آن ۵۳/۵ میلی‌گرم در دسی لیتر بود که تفاوت در HDL معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه، افزایش سطح سرمی TG و کاهش HDL ارتباط مستقیمی با فعالیت SLE دارند. همچنین

منابع

- 1- Bazzoni F, Beutler B. The Tumor necrosis factor ligand and receptor familials. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1717-25.
- 2- Moreland Lw. Inhibitors of tumor necrosis factor for rheumatology arthritis. *J Rheumatol*. 1999; 26 Suppl (57): 7-15.
- 3- Svenungsson E, Gunnarsson I, Fei GZ, et al. Elevated TG and low levels of HDL as markers of disease activity in association with up-regulation of the TNF- α / TNF- α receptor system in SLE. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2533-40.
- 4- Tutuncu Z, kavanaugh A. *Anticytokine Therapies*. In: Harris E, Budd R, Firestein G (editors). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7nd ed. New York: Saunders; 2005, 941-50.
- 5- Davas EM, Tsirogianni A, Karamitsos D, Economoida I, Dantis PC. Serum IL-6 , TNF- α , P55 SrTNF- α , P7 SSr TNF- α , Sr IL-2 α level and disease activity in SLE. *Clin Rheumatol*. 1999; 18: 17-22.
- 6- Peter L. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis*. in: Braunwald E, Kasper D, Fauci A. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: MC Grawhill; 2005, 1430-33.
- 7- Wijaya LK, Ksjmir YT, Sukmana N, Bektı I, Prihartno J. The proportion of dyslipidemia in SLE patient and distribution of correlated factors. *Acta Med Indones*. 2005; 37 (3): 132-44.
- 8- Rigato O, Ujvari S, Castelo A, Salomao R. Tumor necrosis factor alpha and sepsis: evidence for a role in host defense. *Infection*. 1996; 24 (4): 314-8.
- 9- Marier R. *Approach to the Patient with Shock*. in: Braunwald E, kasper D, Fauci A (editors). *Harrisons Principles*

TG با TNF- α و sTNFR1 همبستگی مستقیم دارد. سطح سرمی HDL برعکس با TNF- α و sTNFR1 همبستگی معکوس دارد. TG و HDL رابطه‌ی معنی‌داری با sTNFR2 ندارند. از سوی دیگر TG , TNF- α , sTNFR1 و sTNFR2 همبستگی مستقیم و HDL همبستگی معکوس با فعالیت لوپوس دارند. بنابراین اندازه‌گیری سطح سرمی HDL , TG , TNF- α , sTNFR1 و sTNFR2 در مجموع شاخص‌های مفیدی در ارزیابی فعالیت لوپوس می‌باشند.

تشکر و قدردانی

این مقاله نتیجه‌ی طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران به شماره قرارداد ۱۳۲/۱۰۵۴۹ مورخ ۱۳۸۳/۱۲/۲۶ می‌باشد، از این رو به این وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تشکر و قدردانی می‌گردد. هم چنین از همکاری بی‌دریغ معاونت پژوهشی و مسئولین دفتر مجله دانشگاه علوم پزشکی زنجان قدردانی می‌گردد.

of Internal Medicine. 16 th ed. New York: MC Grawhill; 2005, 1600-6.

10- Fernandez – Real JM, Broch M, Vendrelly J. Smoking, fat mass and activation of tumor necrosis factor alpha pathway. *In J Obes Relat Metab Disorder*. 2003; 27 (12): 1552-6.

11- Borba EF, Bonfa E. Dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus: influence of disease activity and anticardiolipin antibodies. *Lupus*. 1997; 6 (6): 533-9.

12- Modzelewski BS. TNF p55, p75 receptors in development of sepsis syndrome. *Pol Merkuriusz Lek*. 2003; 14 (79): 69-72.

13- Diez JJ, Hernanz A, Medina S. Serum concentration of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor alpha receptor P55 in patient with hypothyroidism and hyperthyroidism befor and after normalization of thyroid function. *Clin Endocrinol (oxf)*. 2002; 57 (4): 512-21.