مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران؛ ۱۳۸۸، دوره۵، شماره۳: صفحات ۲۱-۱٤.

مقاله پژوهشی

اثر مکمل یاری توام ویتامین A، C و عنصر روی، بـــر شاخص‌های اکسیدانی-آنتی اکسیدانی، التهابی و بالینی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

سمیه اطهاری نیک عزم[۱]، محمد رضا وفا[۲]، عیسی نورمحمدی[۳]، علی بیداری[۴]، آناهیتا هوشیارراد[۵]، شیما جزایری[۶]، فاطمه حسینی[۷]، سید مهدی فصیحی رامندی[۸]

[۱] کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۲] استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۳] دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۴] استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، فوق تخصص روماتولوژی تهران، ایران

[۵] پژوهشیار گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، ایران

[۶] استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران تهران، ایران

[۷] مربی گروه آمار، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

[۸] کارشناس ارشد زیست فناوری، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

نویسنده رابط: محمدرضا وفا، نشانی: تهران، میدان آرژانتین،خیابان الوند، ساختمان شماره ۵۲، دانشکده بهداشت. تلفن: ۸۸۷۷۹۱۱۸، نمابر: ۸۸۷۷۹۴۸۷،

پست الکترونیک: rezavafa@iums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۲/۱۰؛پذیرش: ۱۳۸۸/۴/۶

مقدمه و اهداف: با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز آرتریت روماتوئید، این مطالعه با هدف بررسی اثرمکمل‌یاری توام ویتامین CوA و عنصر روی برشاخص‌های اکسیدانی- آنتی اکسیدانی، التهابی و بالینی بیماران آرتریت روماتوئید غیر فعال صورت گرفت.

روش‌کار: ٤۹ بیمار (میانگین سنی ۱۲/۵٤±٤۸/۷۸سال) دریک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول به مدت ۱۲هفته همراه با داروهای معمول خود، روزانه کپسول توام ویتامینCو روی (۳۰۰میلی گرم ویتامینCو۵میلی گرم روی) و یک روز درمیان کپسول ویتامین (A حاوی ۲۵۰۰۰ IU) دریافت نموده و گروه دوم در این مدت تنها داروهای معمول خود را دریافت می‌کردند. شاخص‌های بالینی (شاخص فعالیت بیماری)، بیوشیمیایی(مالوندی‌آلدئید و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام) و التهابی (پروتئین CRP و ضریب سدیمانتاسیون گلبول‌های قرمز) درشروع و پایان ۱۲هفته بررسی شدند. مقایسه تغییرات بین گروه‌ها و درون گروه‌ها به ترتیب بـــا آزمـــون t-مستقل و آزمون t-مزدوج، بـا قبول سطح معنی‌داری P≤۰/۰۵ انجام گرفت.

نتایج: بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری، در گروه اول نسبت به گروه دوم، مقادیر مالوندی‌آلدئید و امتیاز فعالیت بیماری (P<۰/۰۰۰۱) و ضریب سدیمانتاسیون (P=۰/۰۳۳) بـه طور معنی‌داری کاهش و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام به طور معنی‌داری (P<۰/۰۰۰۱) افزایش یافت. از نظر CRP، اختلافی بین دو گروه وجود نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل آنتی اکسیدان‌ها به همراه داروهای مصرفی در بیمـاران آرتریت روماتوئید غیر فعال، ممکن است نقش مهمی در بهبود استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت بیماری و وضعیت التهابی داشته باشد.

واژگان کلیدی: آرتریت روماتوئید، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان‌ها

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA)[۱]، یک بیماری ایمنی – التهابی چند سیستمی است که مهم‌ترین یافته‌های پاتولوژیک آن تکثیر قابل توجه بافت سینوویال، تجزیه غضروف مفاصل و استخوان

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

است (۱). این بیمـــاری تقریباً ۲-۱٪ از جمعیـت جهـان را تحـت تأثیر قرار می‌دهد (۲). شیوع بیماری با سن افـزایش یافتـه و زنـان تقریباً ۳ برابر بیشتر از مردان درگیر می‌شوند (۳). با اینکـه سـبب شناسی RA هنوز شناخته نشده اسـت، امـا شـواهد رو بـه رشـدی وجود دارند که گونه‌های فعال اکـسیژن (ROS)[۲]، نقـش مهمـی در پاتوژنز این بیماری دارنـد (۵ ،۴). ایـن گونـه‌هـای فعـال بـه طـور طبیعی در تمام سلول‌ها، طی متابولیـسم هـوازی (زنجیـره انتقـال الکترون) تولید شده (۴) اما سلول‌ها به طور طبیعی توسط سیستم دفاع آنتـی اکـسیدانی، در مقابـل آن‌هـا محافظـت مـی‌شـوند (۶). زمانی‌که تولید ROS فراتر از توانایی سیستم دفاع آنتـی اکـسیدانی است، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود که می‌تواند موجـب نقـص عملکرد متابولیک و آسیب گسترده چربی‌هـا، پـروتئین‌هـا و DNA شود (۷). در بیمـاران مبـتلا بـه RA، فعـال شـدن نوتروفیـل‌هـا و ماکروفاژها که سلول‌های عمده مـایع سـینوویال التهـابی هـستند، منجر به افزایش تولید ROSمی‌شود که ایـن گونـه‌هـای فعـال بـه عنوان میانجی‌های مهم آسیب بافتی در RA در نظر گرفته شده‌انـد (۱،۸).

پراکسیداسیون چربی، یک مکانیسم شناخته شده آسیب سلولی در انسان‌ها اسـت کـه بـه عنـوان یکـی از شـاخص‌هـای اسـترس اکسیداتیو در سلول‌ها و بافت‌ها مورد ارزیـابی قـرار مـی‌گیـرد (۹). فراوان‌تـرین محـصول انتهـایی پراکـسیداسیون چربـی، مـالون‌دی آلدئید (MDA)[۳] است. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که میـزان MDA پلاسما و مایع سینوویال بیماران دچارRA افـزایش مـی‌یابـد (۷ ،۱). از طرف دیگر گـزارش شـده اسـت کـــه میـزان آنتـی اکسیدان‌های ســرم بیماران مبتلا بهRA (نظیـر ویتـامین E ،C ،A بتـــاکاروتن، روی و سلنیوم) در مقایسه با افـــراد شـاهد سـالم، پایین‌تر بوده (۱۱، ۱۰) و فعالیت آنزیم‌های آنتـی اکـسیدان خـون آن‌هـا نظیـر گلوتـاتیون پراکـسیداز (۱۳ ،۱۲ ،۱۰)، سوپراکـسید دسـموتاز(۱۴ ،۱۳ ،۶) و کـــاتالاز (۱۴، ۱۰ ،۷) دسـتخوش تغییـر می‌شود؛ اگرچه نتایج متناقضی در این باره ارائه شـده اسـت. آنتـی اکسیدان‌ها به عنوان جزئی از مکانیسم محافظـت در برابـر آسـیب بافتی ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن، نقش مهمی را در پیشگیری از پیـشرفت RA دارنـد (۱۵). آنتـی اکـسیدان‌هـا، همچنـین بیـان سـیتوکین‌هـا و کلاژنـاز القـاء شـده توسـط TNF-α[۴] را سـرکوب می‌کندکه مکانیسم اضافی محافظت در برابرRAاست (۱۶).

این مشاهدات منجر به پیدایش این فرضـیه شـد کـه ترکیبـات آنتی‌اکسیدانی ممکن است اثر محافظتی در برابر پیشرفتRAداشته باشند. چنانکه بر پایه مطالعات گذشـته، رژیـم‌هـای غنـی از آنتـی اکسیدان‌های رژیمی نظیـر ویتـامین C ،E، بتاکـاروتن و ترکیبـات فنولیک نشان داده‌اند که علائم بیماری RA را احتمـالاً بـه واسـطه کاهش استرس اکسیداتیو مرتبط با بیماری تقلیل می‌دهنـد (۱۷). با این حال، استفاده از آنتی اکـسیدان‌هـا در درمـان RA همچنـان بحث برانگیز بوده و اطلاعات کمی درباره نقش آن‌ها در درمان RA و نیز ارتباط بین فعالیت بیماری و وسعت اکسیداسیون در بیماران دچار RA وجود دارد. در بیماری‌های خود ایمنی نظیـر RA، تولیـد غیر طبیعی سیتوکین‌های پیش التهابی و یا فقدان عملکـرد آن‌هـا رخ می‌دهد و باعث ایجاد عدم تعادل در شبکه سیتوکین‌ها می‌شود (۱۸). از میان آن‌ها، TNF-α نقش مهمی در پیشرفت بیماری دارد. TNF-α، آبشاری از سیتوکین‌ها را فعـال مـی‌کنـد کـه بـا تولیـــد همزمان سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلـوکین-۶ شـناخته می‌شود (۱۹).

CRP[۵]سرم یکی از پروتئین‌های فاز حاد بوده که بـه طـور عمـده توسط کبد در پـــاسخ به اینتر لـوکین-۶ سـاخته مـی‌شـود(۲۰). شواهد اخیـــر نـشـان مـی‌دهنـد کـه CRP، مفیـدتـرین نـشانگر بیوشیمیایی برای ارزیابی فعـالیت بیماری در بیماران مبـتلا بـهRA به شمار می‌رود (۲۱). با اینحال، ESR[۶]نیز ممکن اسـت بـه عنـوان یک نشانگر التهابی برای ارزیابی فعالیت بیماری مفید باشـد (۱۲). لذا به منظور اثر بخـشی درمـان بـا آنتـی اکـسیدان‌هـا در کنتـرل استرس اکسیداتیو، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری توام ویتـامین C ،A و روی، بـــر شـاخص‌هـای اکـسیدانی – آنتـی اکسیدانی، التهابی و همچنین تأثیر آن بـر علائـم بـالینی بیمـاران مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شده است.

روش کار

این پژوهشپس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش حـوزه معاونـت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به روش کارآزمایی بـالینی در درمانگـــاه رومـــاتولوژی مرکـــز آموزشـــی درمـــانی حـــضرت رسول اکرم (ص)(وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایـران) انجـام شد. ۶۰ بیمار دچار RA (با میانگین طـول مـدت بیمـاری ۳۱/۷۱

[۱] Rheumatoid Arthritis (RA)
[۲] Reactive Oxygen Species (ROS)
[۳] Malondialdehyde (MDA)
[۴] Tumor Necrotizing Factor α
[۵] C Reactive Protein
[۶] Erythrocyte Sedimentation Rate

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

±۶۲/۲۴ ماه) که بر اساس معیارهای ACR[1] (۲۲) و نظر پزشک متخصص، بیماری RA غیر فعال برای آن‌ها تشخیص داده شده بود و واجد معیارهای ورود به مطالعه ما بودند، انتخاب شدند. معیارها جهت غیرفعال بودن بیماری شامل: تعداد مفاصل ملتهب کمتر از ۳، تعداد مفاصل دردناک کمتر از ۶، خشکی صبحگاهی کمتر از ۳۰ دقیقه و یا عدم خشکی صبحگاهی و همچنین ESR کمتر از ۲۸ بود. پس از شرح اهداف مطالعه برای کلیه بیماران، از افرادی که مایل به همکاری بودند، یک رضایت نامه کتبی گرفته شد و وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از تمایل به شرکت در مطالعه، سن بیشتر از ۱۸ سال، داشتن نمایه توده بدنی (BMI) بین ۱۹-۳۰ Kg/m^2، عدم مصرف سیگار، الکل و مواد مخدر، عدم مصرف آنتی اکسیدان در حال حاضر و یا طی یک ماه گذشته، عدم ابتلا به بیماری‌های دیگر نظیر دیابت، اختلالات لیپیدی، پرفشاری خون، عفونت، بیماری التهابی دیگر، اختلالات کبدی و کلیوی، سوءتغذیه و چاقی.

تقسیم بندی بیماران در ۲ گروه کاملاً تصادفی بود و به این صورت انجام گرفت که از اولین روز مراجعه به درمانگاه، اولین نفر در گروه اول (دریافت کننده مکمل به همراه دارو) و نفر بعد در گروه دوم (دریافت کننده دارو به تنهایی) قرار می‌گرفت و این تقسیم بندی به صورت یک در میان، تا پایان مطالعه ادامه داشت. گروه اول باید به مدت ۱۲ هفته همراه با داروهای معمول خود، روزانه کپسول توام ویتامین C و روی (۳۰۰ میلی گرم ویتامین C و ۵ میلی گرم روی) و یک روز در میان کپسول روغنی ویتامین A (۲۵۰۰۰IU) دریافت می‌نمود و گروه دوم در این مدت تنها داروهای معمول خود را دریافت می‌کرد. در طول مدت مداخله، به بیماران توصیه شد کهرژیم عادی و فعالیت بدنی معمول خود را ادامه داده و هیچ تغییری در دوز و نوع داروی مصرفی خود ایجاد نکنند.

دریافت غذایی کلیه بیماران، با استفاده از روش یادآمد خوراک ۲۴ ساعته ۲ روزه (یک روز عادی و یک روز تعطیل) و پرسشنامه بسامد خوراک بررسی شد. مقادیر ذکرشده هر غذا با استفاده از راهنمای مقیاس‌های خانگی (۲۳) به گرم تبدیل و جهت آنالیز وارد برنامه Food Processor II(FP) گردید.

فعالیت بیماری در بیماران ۲ گروه قبل و بعد از مداخله، توسط شاخص RADAI[2] ارزیابی شد (۲۴). RADAI، یک پرسشنامه ۵ سئوالی است که در آن از بیمار درباره فعالیت بیماری طی ۶ ماه گذشته، فعالیت بیماری در حال حاضر از نظر التهاب و حساس بودن مفاصل نسبت به لمس، میزان درد، طول مدت خشکی صبحگاهی و مفاصل حساس و دردناک سؤال می‌شود. امتیاز کلی در دامنه ۱۰-۰ است که نزدیک بودن به حد بالای دامنه نشان دهنده فعالیت شدید بیماری است (۲۴).

در شروع و پایان مطالعه از هر یک از بیماران مورد مطالعه در حالت ناشتا، ۱۰ میلی لیتر خون وریدی گرفته شد. ۷ میلی لیتر خون جهت اندازه‌گیری CRP و ESR در اختیار آزمایشگاه بیمارستان قرار گرفت. اندازه‌گیری ESR به روش وسترگرن یا همان روش دستی انجام گرفت که پس از یکساعت، میزان رسوب گلبول‌های قرمز در خون حاوی ضد انعقاد اتیلن دی آمین تترا استات یادداشت و نتایج به صورت mm/ h بیان می‌شود. جهت اندازه‌گیری CRP سرم نیز از کیت CRP لاتکس (ENISON-ایران) استفاده شد. باقیمانده خون در لوله‌های حاوی اتیلن دی آمین تترا استات (۱ میلیگرم به ازای هر میلی‌لیتر خون)جمع‌آوری و بلافاصله در ظرف حاوی یخ به مرکز تحقیقات سلولی ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران منتقل شد. سپس به منظور جداسازی پلاسما، به مدت ۱۰ دقیقه در دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ گردید. ۱ میلی‌لیتر از آن جهت اندازه‌گیری MDA در همانروز استفاده شد و باقیمانده پلاسما در 80^{c^0} – به منظور اندازه‌گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی تام (TAC)[3] تا زمان آنالیز ذخیره گردید. تعیین غلظت MDA به روش اسپکتروفتومتری و بر اساس واکنش MDA با تیوباربیتوریک اسیدو تشکیل کمپلکس صورتی رنگ انجام گرفت عبارت بودند از مواد و وسایل مورد نیاز: تری کلرو استیک اسید، اسید سولفوریک غلیظ،nبوتیل الکل، سولفات سدیم، تیوباربیتوریک اسید،تترا متوکسی پروپان، اسپکترومتر (۲۵). برای اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان‌های تام پلاسما نیز از روش FRAP[4] استفاده گردید (۲۶). در این روش، توانایی پلاسما در احیای یون فریک در PH اسیدی، اندازه‌گیری می‌شود [مواد و وسایل مورد نیاز: استات سدیم، اسید استیک، سولفات آهن۱۱،کلرید آهن۱۱۱، TPTZ، اسپکترومتر]. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر و فیشر استفاده گردید.

[1] The American Rheumatism Associattion

[2] Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

[3] Total Antioxidation Capacity

[4] Ferric Reducing Ability of Plasma

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

جدول ۱ – مشخصات دموگرافیک و تن سنجی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید در شروع مطالعه*

متغیر	گروه اول	گروه دوم	P**
سن (سال)	۴۸/۷۹± ۱۲/۶۱	۴۸/۷۶±۱۲/۷۲	۰/۹۹۳
طول مدت بیماری (ماه)	۵۹/۳۳±۳۲/۴	۶۵/۰۴±۳۱/۴۳	۰/۵۳۵
جنس(زن/مرد)	۴/۲۰	۴/۲۱	۱
وزن (Kg)	۶۶/۵±۷/۴۴	۶۵/۷۲±۸/۵۵	۰/۷۳۵
BMI (Kg/m^2)	۲۶/۳±۳/۱۴	۲۵/۷۲±۳/۳۷	۰/۵۳۶
داروها			۰/۹۸۴
متوترکسات+پردنیزولون	٪ ۲۰/۸	٪۲۰	
متوترکسات+پردنیزولون+ سولفاسالازین	٪۳۷/۵	٪۴۰	
متوترکسات+پردنیزولون+ کلروکین	٪۴۱/۷	٪۴۰	

* مقادیر بر حسب انحراف معیار ±میانگین بیان شده است .

** برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکوئر یا فیشر و برای متغیرهای کمی از آنالیز t–مستقل استفاده شد.

تفاوت و تغییرات بین دو گروه با آزمون t مستقل و تفاوت و تغییرات درون هر گروه نیز با آزمون t مزدوج آنالیز شد. نتایج به صورت میانگین SD±گزارش و$P\leq ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

در مجموع ۴۹ بیمار، مطالعه را به پایان رساندند. ۶ نفر از گروه اول به دلیل عدم تمایل به ادامه همکاری و مصرف مکمل گلوکوزامین و ۵ نفر از گروه دوم به دلیل مصرف مکمل ویتامینE، گلوکوزامین و عدم تمایل به ادامه کار، حذف شدند. همانطورکه در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود، در ابتدای مطالعه، بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری از نظر خصوصیات دموگرافیک و تن سنجی وجود نداشت. دریافت غذایی نیز بین دو گروه در ابتدا و انتهای مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشته و در هر گروه بین قبل و بعد از مداخله، تغییر معنی‌داری مشاهده نشد (جدول۲).

جدول شماره ۳، مقایسه غلظت MDA و میزان TAC پلاسما، امتیاز فعالیت بیماری و نیز شاخص‌های التهابی (ESR,CRP) بیماران دچار RA را قبل و بعد از مداخله نشان می‌دهد. در ابتدای مطالعه از نظر این شاخص‌ها نیز اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. در پایان ۱۲ هفته، غلظت MDA پلاسما و امتیاز فعالیت بیماری در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظر آماری افزایش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظرآماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۰۱$). از نظر شاخص‌های التهابی، میزان ESR در هر دو گروه در انتهای مطالعه کاهش یافت، اگرچه میزان تغییرات ESR در گروه اول نسبت به گروه دوم قابل توجه‌تر بود ($P= ۰/۰۳۳$). غلظت CRP سرم با اینکه در انتهای مطالعه در هر دو گروه کاهش یافت اما از نظر آماری معنی‌دار نبودو مقایسه تغییرات غلظت CRP سرم بین دو گروه نیز، اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد ($P> ۰/۰۵$).

بحث

در این مطالعه همانند مطالعات انجام شده پیشین (۲۹،۲۸،۲۷، ۱۲)، از غلظت MDA پلاسما به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو استفاده شد. نتایج مطالعه ما نشان داد که غلظت MDA پلاسما به طور معنی‌داری در هر دو گروه ($P<۰/۰۰۰۱$) کاهش یافت؛ اما میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۰۱$، جدول۳). این نتایج کاملاً در توافق با مطالعه مشابه انجام شده (۲۷) است. نکته‌ای که باید در اینجا به آن اشاره نمود این است که آیا فعال یا غیر فعال بودن بیماری تأثیری بر غلظت MDA پلاسمای بیماران دچارRA خواهد داشت یا خیر؟ نتایج اکثر مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهند که فعال یا غیر فعال بودن بیماری، اثری بر غلظت MDA پلاسما ندارند. عدم اختلاف غلظت MDA بین فرم فعال یا غیر فعال بیماری را شاید بتوان اینگونه توجیه نمود که بیماری RA یک بیماری مزمن است؛ بنابراین، میزان این شاخص تحت تأثیر نوع فعالیت بیماری نبوده اما به طور کلی در طی پیشرفت بیماری به سطح ثابت خواهد رسید (۱۳).مقادیر پلاسمایی هر یک از آنتی اکسیدان‌ها می‌تواند به طور مجزا در آزمایشگاه اندازه‌گیری شود. اما این اندازه‌گیری‌ها وقت‌گیر و گران هستند. از آنجا که اثرات ترکیبات آنتی اکسیدانی در پلاسما به صورت تجمعی است؛ لذا

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار مواد مغذی دریافتی از غذا در بیماران دچار آرتریت روماتوئیـــد در ۲ گروه مورد مطالعه

گروه‌ها / متغیر	گروه اول		گروه دوم	
	ابتدا*	انتها*	ابتدا*	انتها*
ویتامین Aدریافتی از غذا (µg/d)	۶۰۴/۷۵± ۵۲۴/۲۶	۶۸۵/۶۰±۵۹۴/۰۹	۶۱۴/۲۷±۵۳۰/۸۱	۵۱۷/۳۳۵±۳۹۸/۵۲
ویتامین C دریافتی از غذا (mg/d)	۸۷/۵۸±۶۰/۳۵	۶۲/۶۳±۳۹/۹۵	۷۳/۵۵±۶۵/۷۳	۶۳/۱۹±۵۷/۱۵
روی دریافتی از غذا (µg/d)	۶/۱۶±۲/۲۲	۶/۳۲±۵/۴۳	۶/۱۷±۱/۸۲	۵/۴۳±۱/۹۵
انرژی (Kcal/d)	۱۵۲۶/۹۰±۵۵۸/۱۰	۱۴۰۹/۳۱±۴۹۳/۵۸	۱۳۳۵/۴۶±۴۳۰/۲۱	۱۳۴۹/۲۲±۴۹۵/۲۴
پروتئین (g/d)	۶۱/۲۹±۱۹/۹۰	۵۸/۷۶±۲۲/۲۵	۵۷/۷۷±۱۷/۸۷	۵۵/۱۷±۱۷/۶۹
کربوهیدرات (g/d)	۲۳۶/۷۶±۱۰۸/۲۵	۲۲۸/۲۰±۸۸/۴۹	۲۰۷/۲۲±۷۲/۸۸	۲۱۷/۷۶±۹۶/۳۶
فیبر (g/d)	۱۵/۸۳±۸/۹۶	۱۳/۸۰±۸/۲۷	۱۲/۹۴±۵/۹۷	۱۲/۴۷±۷/۱۸
چربی تام (g/d)	۳۳/۳۲±۱۳/۸۳	۳۴/۶۸±۱۷/۲۴	۳۴/۶۱±۱۷/۳۰	۳۴/۳۸±۱۷/۳۴
ویتامین E (µg/d)	۲/۳۹±۰/۷۸	۲/۳۸±۱/۰۰	۴/۲۸±۴/۷۲	۲/۹۰±۲/۴۳

تمام مقادیر به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

*P value کلیه مقادیر ۰/۰۵>است.

جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار غلظت MDA، میزان TAC پلاسما، امتیاز RADAI، مقادیر CRP، ESR و میزان تغییرات آن‌ها در بیماران آرتریت روماتوئید مورد مطالعه

شاخص / گروه	گروه اول			گروه دوم		مقایسه تغییرات بین گروه‌ها		P-value**
	قبل	بعد	P value*	قبل	بعد	P value*	گروه اول	گروه دوم
MDA (nmol/ ml)	۳/۱۵ ± ۰/۶۰۲	a ۱/۹۲ ± ۰/۶۵	<۰/۰۰۰۱	۳/۲۷ ± ۰/۷۵	a† ۲/۷۵ ± ۰/۶۸۱	<۰/۰۰۰۱	-۱/۲۳ ± ۰/۴۶	-۰/۵۲۵ ± ۰/۲۸	<۰/۰۰۰۱
TAC (µml/ L)	۱۴۵۸/۵۵ ± ۶۰۰/۶۴	۱۹۴۲/۸۶ b ± ۲۲۱/۲۳	<۰/۰۰۰۱	± ۱۴۵۹/۴۹ ۵۳۲/۸۱	b†۱۵۷۷/۹۵ ± ۴۷۰/۲۳	۰/۰۱۱	۴۸۴/۳۱ ± ۲۳۲/۲۲	۱۱۸/۴۵ ± ۲۱۴/۰۵	<۰/۰۰۰۱
RADAI	۵/۰۶ ± ۱/۳۲	c ۲/۵۹ ± ۰/۹۵	<۰/۰۰۰۱	۴/۹۶ ± ۱/۲۳	c† ۳/۵۲ ± ۱/۲۲	<۰/۰۰۰۱	-۲/۴۶ ± ۰/۶۶	-۱/۴۴ ± ۰/۷۵	<۰/۰۰۰۱
ESR (mm/ h)	۱۴/۷۱ ± ۶/۶۰	d ۱۱/۹۶ ± ۵/۴۶	۰/۰۰۱	۱۸/۳۲ ± ۶/۷۳	d† ۱۶/۱۶ ± ۶/۳۷	۰/۰۰۱	-۲/۷۵ ± ۳/۷۳	-۲/۱۶ ± ۲/۷۹	۰/۰۳۳
CRP (mg/ L)	۴ /۲۵ ± ۱/۸۲	۳/۵۸ ± ۲/۰۶	NS	۵/۲۴ ± ۴/۲۱	۳/۸۴ ± ۱/۲۴	NS	-۰/۶۶ ± ۲/۲۵	-۱/۴ ± ۳/۸۱	NS

* مقایسه توسط آزمون Student's t

** مقایسه توسط آزمون Paired t

† مقایسه مقادیر بعد از مداخله بین دو گروه:

p<a)۰/۰۰۰۱ b)P=۰/۰۴۳ c) P= ۰/۰۰۵ d)P=۰/۰۱۷

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلاسما (TAC) می‌تواند به درستی وضعیت احیای پلاسما را منعکس نماید (۳۰) و ممکن است به منظور ارزیابی وضعیت آنتی اکسیدانی پلاسما در بیماران مبتلا به RA مفید و عملی‌تر باشد. در این مطالعه، TAC پلاسما در ابتدای پژوهش، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. اما بعد از ۳ ماه مداخله، میزان TAC به طور معنی‌داری در گروه اول (P<۰/۰۰۰۱) و دوم (P=۰/۰۱۱) افزایش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به دوم از لحاظ آماری قابل توجه بود (P<۰/۰۰۰۱، جدول ۳). این نتایج در توافق با مطالعه Jaswal (۲۷) است. با این تفاوت که در مطالعه فوق الذکر

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

به منظور ارزیابی وضعیت آنتی اکسیدانی پلاسمای بیمـاران دچـار RA، غلظت ویتامین C، گلوتاتیون و تیول اندازه‌گیری شد که هر ۳ غلظت نسبت به افراد شاهد سالم پایین‌تـر بـود. امـا بعـد از ۳ مـاه مداخله در هر دو گروه بیمار، غلظت‌هـا افـزایش یافـت کـه میـزان تغییرات در گروه دریافت کننده مکمل بـه همـراه دارو نـسبت بـه گروه دیگر از لحاظ آماری معنی‌دار بود. بنابراین کاملاً واضح اسـت کـــه سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در بیماران مبتلا به RA با افـراد سالم متفاوت بوده و دارای کمبود است. اما نکته‌ای که باید در نظر گرفت این است که در مطالعه ما بر خـلاف مطالعـات انجـام شـده پیشین، وضعیت دریافت آنتی اکسیدان‌ها از رژیم غـذایی خـصوصاً ویتامین C، A و روی بررسی گردید که در ابتدا و انتهـای مطالعـه، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. در هـر گـروه نیز بین قبل و بعد از مداخله، تغییر معنی‌داری در میـزان دریافـت مشاهده نشد. این مطلب حاکی از آن است که رژیم غذایی بیماران دو گروه همسان بوده و بنابراین اثری که بر افـزایش TAC پلاسـما مشاهده شد، صرفاً اثر دریافت مکمل آن‌ها بوده است.

در کل با توجه به نتایج مطالعات انجام شده از نظر وضعیت آنتی اکسیدانی بیماران دچار RA و عدم توافق آن‌ها با یکدیگر، می‌توان به این نتیجه دست یافت که به منظور ارزیابی وضعیت استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به RA، در نظر گرفتن کلیه شرایط و فاکتورهایی که می‌توانند بر نتایج مطالعه اثر بگذارند (نظیر روش اندازه‌گیری، واحد بیان شده برای شاخص‌های اندازه‌گیری شده، وجود کم‌خونی، دریافت غذایی آنتی اکسیدان‌ها و همسان بودن گروه‌های مورد مطالعه از نظر نوع داروی مصرفی، BMI، طول مدت بیماری و . . .) حائز اهمیت است که باید در طراحی مطالعه به آن‌ها توجه گردد. خوشبختانه در مطالعه ما، شرایط همسان‌سازی و تخصیص تصادفی نمونه‌ها کاملاً رعایت شده و سعی شده بود تا حد امکان، فاکتورهای مداخله‌گری که می‌توانند نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار دهند به حداقل رسانده شوند. همچنین در مقایسه با مطالعات پیشین، در این مطالعه بـــه منظور بررسی اثـــر بخشی درمان بـــا آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین C، A و روی، علاوه بر شاخص‌های اکسیدانی – آنتی اکسیدانی، شاخص‌های التهابی و فعالیت بیماری نیز از نظر بهبود علائم بالینی ارزیابی گردید. نتایج نشان دادند که درابتدای مطالعه بین دو گروه از نظرامتیاز فعالیت بیماری، اختلاف آماری معنی داری وجود نداشت. امـا پس از ۳ ماه مداخله، امتیاز فعالیت بیماری در هر دو گروه به طور معنی‌داری ($P<۰/۰۰۰۱$) کاهش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۰۰۱$، جدول شماره ۳). این نتایج در توافق با مطالعه پیشین (۲۷) است. بنابراین، در کل می‌توان به این نتیجه دست یافت که مکمل آنتی اکسیدان، استرس اکسیداتیو را در بیماران دچار RA کاهش می‌دهد. با این حال، استفاده از آنتی اکسیدان‌ها به همراه دارو، نتایج بهتری را فراهـم می‌کند؛ همانطور که با میزان افزایش بیشتردر ظرفیـت آنتی اکسیدانی تام (TAC) و نیز میزان کاهش بیشتر در غلظت MDA و در نهایت کاهش امتیاز فعالیت بیماری در گروه اول نشان داده شد. در مورد ESR نیز مطالعه ما نشان داد که در ابتدای مطالعه، هیچ اختلاف آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد. اما در پایان مطالعه، مقادیر ESR در هر دو گروه به طور معنی‌داری ($P=۰/۰۰۱$) کاهش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظر آماری معنی‌دار بود ($P=۰/۰۳۳$، جدول شماره ۳). در این زمینه، مطالعه تقریباً مشابهی وجود دارد(۱۲). در این مطالعه توصیفی، ESR ارتباط قابل توجهی را با مقادیر TAC و غلظت MDA بیماران دچارRA نشان داد. چنانکه یک همبستگی منفی بین TAC و MDA و نیز بین TAC و ESR و یک همبستگی مثبت بین MDA و ESR مشاهده گردید. همانطور که در مطالعه ما نیز نشان داده شد، تنها گروهی که در آن MDA کاهش و TAC افزایش قابل توجه داشت، گروه اول بود که متعاقب آن، ESR نیز در این گروه کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه دوم نشان داد. مطالعات نشان می‌دهند که از میان واکنشگرهای فاز حاد، CRP سرم، مفیدترین نشانگر بیوشیمیایی برای ارزیابی فعالیت بیماری در بیـــماران مبتلا به RA است (۲۱). در مطالعه ما نیز غلظت CRP در ابتدای مطالعه اندازه‌گیری شد که نتایج، اختلاف معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. در پایان مطالعه، با آنکه غلظت CRP در هر دو گروه کاهش یافت؛ اما اختلاف بین آن‌ها از لحـــاظ آماری معنی‌دار نبـــود ($P>۰/۰۵$). در هـــر گروه نیز بین ابتدا و انتهای مطالعه، این کـــاهش معنی‌دار نبود ($P>۰/۰۵$،جدول شماره ۳). در زمینه اثر آنتی اکسیدان‌ها بر غلظت CRP سرم، مطالعه Upritchard (۳۱) که اثر دریافت ویتامین E، C یا آب گوجه فرنگی را به مدت ۴ هفته بر غلظت CRP سرم بیماران دیابتی بررسی کرده است، نشـــان می‌دهد که تنها در بیماران دریافت کننده مکمل ویتامینE ، غلظت CRP سرم کاهش می‌یابد. البته به شرط آنکه در ابتدای مطالعه، غلظت CRP سرم آن‌ها بیشتر از ۳ mg/ L نباشد. در این مطالعه با وجود افزایش غلظت آنتی اکسیدان‌ها در گروه‌های دیگر، غلظت CRP سرم تغییری نکرد. به نظر می‌رسد شاید دوره کوتاه مطالعه، دلیل اختلاف بین گروه‌ها باشد. در مطالعه ما با آنکه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

طول مطالعه بیشتر بود (۱۲هفته) اما میانگین غلظت CRP سرم در ابتدای مطالعه در هر دو گروه بالاتر از ۳ mg/ L بود. از طرفی دوز دریافتی ویتامین C در مطالعه ما کمتر بود و روش اندازه‌گیری CRP با این مطالعه نیز متفاوت است. از طرفی دیگر، در مطالعه انجام شده توسطGladys (۳۲) نشان داده شد که مکمل یاری با ۵۱۵ میلی گرم در روز ویتامین C به مدت ۲ ماه، موجب کاهش غلظت CRP سرم افراد سیگاری خواهد شد. اما در این مطالعه، غلظت CRP سرم نمونه‌ها در شروع مطالعه، کمتر از مطالعه ما و مطالعه Upritchard (۳۱) است. با آنکه ویتامین A نیز اثر مهاری بر تولید CRP دارد (۳۳) اما در مطالعه ما نتوانست تأثیری بر کاهش غلظت CRP سرم داشته باشد. از آنجایی که مخلوط آنتی اکسیدان‌ها در مطالعه Gladys (۳۲) نیز نتوانست اثری بر غلظت CRP نشان دهد، بنابراین، به نظر می‌رسد که مخلوط آنتی اکسیدان‌ها در پاسخ CRP سرم با یکدیگر تداخل دارند. اما قابل ذکر است که اختلاف بین مطالعه ما و دو مطالعه انجام شده در خصوص اثر آنتی اکسیدان‌ها بر غلظت CRP سرم، ممکن است به دلیل تفاوت در نیاز به ویتامین‌ها در افراد سیگاری، دیابتی و یا دچار آرتریت روماتوئید و یا حتی اختلاف در ویژگی‌های افراد مورد مطالعه باشد. اختلاف در پاسخ CRP به آنتی اکسیدان‌ها در تمام نمونه‌های این مطالعات، ممکن است اختلاف در استرس اکسیداتیو و نیز حساسیت فاکتور رونویسی به استرس اکسیداتیو را در تمامی این بیماران منعکس نماید.

نتیجه‌گیری

بنابراین در مجموع می‌توان به این نتیجه دست یافت که بهبود پارامتر آنتی اکسیدانی، همراه با کاهش غلظت MDA پلاسما بعد از درمان با مکمل آنتی اکسیدان، نشان می‌دهد که مکمل آنتی اکسیدان می‌تواند استرس اکسیداتیو را در بیماران دچارRA غیر فعال بهبود بخشد و از آنجاییکه استرس اکسیداتیو، نقش بسیار مهمی در پاتوژنز بیماری دارد، می‌توان با بهبود آن، شدت بیماری را کنترل و از پیشرفت بیماری جلوگیری نمود. زیرا در این بیماران، هدف تمام استراتژی‌های به کار گرفته شده، کنترل بیماری و جلوگیری از پیشرفت آن است. با اینحال، قابل ذکر است که استفاده از آنتی اکسیدان‌ها به همراه دارو، اثر سینرژیک خوبی را نشان داده و نتایج بهتری را فراهم خواهد نمود. کارآزمایی‌های بالینی بیشتری به منظور ارزیابی کفایت درمان با آنتی اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا بهRA مورد نیاز است؛ خصوصاً مطالعاتی که دارای گروه کنترل سالم نیز باشند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از ریاست و معاونت محترم مرکز تحقیقات سلولی- ملکولی دانشگاه علوم پزشکی ایران، جناب آقای دکتر سید محمد علی حافظی (متخصص داخلی) و نیز از کارکنان و فلوهای محترم درمانگاه روماتولوژی و آزمایشگاه مرکز آموزشی– درمانی حضرت رسول اکرم (ص) که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند، سپاسگزاری می‌شود.

منابع

1- KamanliA, NazirogluM, AydilekN, et al. Plasma lipid peroxidation and antioxidant levels in patients with rheumatoid arthritis. Cell Biochem Funct 2004; 22:53-7.
2- Harris.ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, editors. Textbook of rheumatology.philadelphia: saunders;1994. 833-73.
3- KraneSM, SimonL. Rheumatoid arthritis: clinical features and pathogenic mechanism. Med Cli N Am 1986;30:263-83.
4- Bauerova.K, Bezek.A. Role of reactive oxygen and nitrogen species in etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Gen Physiol Biophy 1999; 18:15-20.
5- BiemondP, SwaakAJ, KosterJF. Protectve factors against oxygen free radicals and hydrogen peroxide in rheumatoid arthritis synovial fluid. Arthritis Rheum 1984;27:760-5.
6- CimenMYB, CimenOB, KacmazB, et al. Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2000;19:275-7.
7- GambhirJK, LaliP, JainAK. Correlation between blood antioxidant levels and lipid peroxidation in rheumatoid arthritis. Clin Biochem 1997;30:351-5.
8- OzturkHS, CimenMY, CimenOB,et al. Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1999;19:35-7.
9- Romero FJ, MorellB, Romero MJ, et al. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. Environ Health Perspect 1998;106:1229-34.
10- KiziltuncA, CogalgilS, CerrahogluL. Carnitine and antioxidants levels in patients with rheumatoid arthritis.Scand J Rheumatol 1998;27:441-5.
11- TarazaC, MohoraM, VargoliciB,et al. Importance of reactive oxygen species in rheumatoid arthritis. Rom J Intern Med 1997;35:89-98.
12- SarbanS, KocyigitA, YazarM, EIsikanU. Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clinical Biochemistry 2005;38:981-86.
13- SevenA, GuzelS, AslanM, HamuryudanV. Lipid, protein, DNA oxidation and antioxidant status in rheumatoid arthritis. Clinical Biochemistry 2008;41:538-43.
14- AkyolO, IsciN, TemelI, OzgocmenS, UZE, MurantM, et al. The relationship between plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. Joint bone spine 2001;68:311-7.
15- HalliwellB, HoultJR, BlakeDR. Oxidant, inflammation and anti-inflammatory drugs. FASEB J 1998;2:2867-73.
16- SatoM, MiyazakiT, NagayaT, et al. Antioxidants inhibit tumor necrosis factor-alpha mediate stimulation of interleukin-8 ,

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

monocyte chemoattractant protein-1 and collogenase expression in cultured human synovial cells. J Rheumatol 1996;23:432-8.
17- BaeS, KimS, SungM. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. Journal of the American college of Nutrition 2003;22:311-15.
18- AdamO, BeringerC, KlessT,et al. Anti-inflammatory effects of a low arachidonic acid diet and fish oil in patients with rheumatoid arthritis.Rheumatol Int 2003; 23: 27-36.
19- MyllykangasR, VososujarviR, AhoK,et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22: 1065-7.
20- LibbyPO. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420: 868-74.
21- YildirimK, KaratyS, MelikogluMA, et al. Association between acute phase reactant levels and disease activity score(DAS28) in patients with rheumatoid arthritis. Ann Clin Labsci 2004; 34:423-6.
22- ArnettFC. The American Rheumatism Associattion 1987 revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis . Arthritis Rheum 1988;31:315.
23- Ghafarpour M, Houshyarrad A, Kianfar H. The manual for household measures, cooking yield factors and edible portion of foods. National Nutrition and Food Technology Institute Publication, Tehran, 1378.
24- Fransen J, Langenegger T, Michel BA, et al. Feasibility and validity of the RADAI, a self-administered rheumatoid arthritis activity index. Rheumatology 2000;39:321-27.
25- SatohK. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. Clinical Chemical Acta 1978;90:37-43.
26- IrisFFB, StrainJJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: the FRAP assay. Analytical Biochemistry 1996; 239:70-76.
27- JaswalS, ChanderH, SoodAK, KaurJ. Antioxidant status in rheumatoid arthritis and role of antioxidant theraphy. Clinica Acta 2003; 338:123-29.
28- BaskolG, DemirH, BaskolM, KilicE, AtesF, KocerD, et al. Assessment of paraoxonase1 activity and malondialdehyde levels in patients with rheumatoid arthritis. Clinical Biochemistry 2005; 38:951-55.
29- OzgunesH, GurerH, TuncerS. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in rheumatoid arthritis. Clin Biochem 1995;28:193-4.
30- HalliwellB. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence . Lancet 1994; 344:721-4.
31- UpritchandJE, SurtherlandWH, MannJI. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabeted. Diabetes Care 2000; 23: 733-38.
32- GladysB, ChristopherJ, marionD, et al. Plasma C-reactive protein concentrations in active and passive smokers: Influence of antioxidant supplementation. Journal of the AmericanCollege of Nutrition 2004; 23: 141-47.
33- BrinckerhoffCE, RodgerRM. Inhibition by retinoic acid of collagenase production in rheumatoid synovial cell. N Engl J Med 1997; 296: 780-83.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-10-06]