

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

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

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۴</sup> استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، فوق تخصص روماتولوژی تهران، ایران

<sup>۵</sup> پژوهشیار گروه تحقیقات تغذیه، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، ایران

<sup>۶</sup> استادیار گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران تهران، ایران

<sup>۷</sup> مربی گروه آمار، دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

<sup>۸</sup> 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، شماره: ۸۸۷۷۹۴۸۷

پست الکترونیک: rezavafa@iums.ac.ir

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

**مقدمه و اهداف:** با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز آرتریت روماتوئید، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری توام ویتامین C، A و عنصر روی بر شاخص‌های اکسیدانی-آنتی اکسیدانی، التهابی و بالینی بیماران آرتریت روماتوئید غیر فعال صورت گرفت. روش کار: ۴۹ بیمار (میانگین سنی  $48.78 \pm 12.54$  سال) در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول 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 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 (مالون‌دی‌آلدهید و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام) و التهابی (پروتئین CRP و ضریب سدیمانتاسیون گلوبول‌های قرمز) در شروع و پایان ۱۲ هفته بررسی شدند. مقایسه تغییرات بین گروه‌ها و درون گروه‌ها به ترتیب با آزمون t-مستقل و آزمون t-مزدوج، با قبول سطح معنی‌داری  $P \leq 0.05$  انجام گرفت. نتایج: بعد از ۱۲ هفته مکمل یاری، در گروه اول نسبت به گروه دوم، مقادیر مالون‌دی‌آلدهید و امتیاز فعالیت بیماری ( $P < 0.001$ ) و ضریب سدیمانتاسیون ( $P = 0.033$ ) به طور معنی‌داری کاهش و ظرفیت آنتی اکسیدانی تام به طور معنی‌داری ( $P < 0.001$ ) افزایش یافت. از نظر CRP، اختلافی بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان می‌دهد که مکمل آنتی اکسیدان‌ها به همراه داروهای مصرفی در بیماران 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

سیستمی است که مهم‌ترین یافته‌های پاتولوژیک آن تکثیر قابل توجه بافت سینوویال، تجزیه غضروف مفاصل و استخوان

آرتریت روماتوئید (RA)<sup>۱</sup>، یک بیماری ایمنی - التهابی چند

می‌کند که مکانیسم اضافی محافظت در برابر RA است (۱۶). این مشاهدات منجر به پیدایش این فرضیه شد که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی ممکن است اثر محافظتی در برابر پیشرفت RA داشته باشند. چنانکه بر پایه مطالعات گذشته، رژیم‌های غنی از آنتی‌اکسیدان‌های رژیمی نظیر ویتامین E، C، بتاکاروتن و ترکیبات فنولیک نشان داده‌اند که علائم بیماری RA را احتمالاً به واسطه کاهش استرس اکسیداتیو مرتبط با بیماری تقلیل می‌دهند (۱۷). با این حال، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان RA همچنان 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 نظیر RA، تولید غیر طبیعی سیتوکین‌های پیش التهابی و یا فقدان عملکرد آن‌ها رخ می‌دهد و باعث ایجاد عدم تعادل در شبکه سیتوکین‌ها می‌شود (۱۸). از میان آن‌ها، TNF- $\alpha$  نقش مهمی در پیشرفت بیماری دارد. TNF- $\alpha$ ، آشناری از سیتوکین‌ها را فعال می‌کند که با تولید همزمان سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین-6 شناخته می‌شود (۱۹).

CRP<sup>۵</sup> سرم یکی از پروتئین‌های فاز حاد بوده که به طور عمده توسط کبد در پاسخ به اینتر لوکین-6 ساخته می‌شود (۲۰). شواهد اخیر نشان می‌دهند که CRP، مفیدترین نشانگر بیوشیمیایی برای ارزیابی فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به RA به شمار می‌رود (۲۱). با اینحال، ESR<sup>۶</sup> نیز ممکن است به عنوان یک نشانگر التهابی برای ارزیابی فعالیت بیماری مفید باشد (۱۲). لذا به منظور اثر بخشی درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها در کنترل استرس اکسیداتیو، این مطالعه با هدف بررسی اثر مکمل‌یاری توام ویتامین A، C و روی، بر شاخص‌های اکسیدانی-آنتی‌اکسیدانی، التهابی و همچنین تأثیر آن بر علائم بالینی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شده است.

## روش کار

این پژوهش پس از تأیید کمیته اخلاق در پژوهش حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران به روش کارآزمایی بالینی در درمانگاه روماتولوژی مرکز آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شد. ۶۰ بیمار دچار RA (با میانگین طول مدت بیماری ۳۱/۷۱

است (۱). این بیماری تقریباً ۱-۲٪ از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲). شیوع بیماری با سن افزایش یافته و زنان تقریباً ۳ برابر بیشتر از مردان درگیر می‌شوند (۳). با اینکه سبب شناسی RA هنوز شناخته نشده است، اما شواهد رو به رشدی وجود دارند که گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)<sup>۷</sup>، نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری دارند (۴، ۵). این گونه‌های فعال به طور طبیعی در تمام سلول‌ها، طی متابولیسم هوازی (زنجیره انتقال الکترون) تولید شده (۴) اما سلول‌ها به طور طبیعی توسط سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، در مقابل آن‌ها محافظت می‌شوند (۶). زمانی که تولید ROS فراتر از توانایی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی است، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود که می‌تواند موجب نقص عملکرد متابولیک و آسیب گسترده چربی‌ها، پروتئین‌ها و DNA شود (۷). در بیماران مبتلا به RA، فعال شدن نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها که سلول‌های عمده مایع سینوویال التهابی هستند، منجر به افزایش تولید ROS می‌شود که این گونه‌های فعال به عنوان میانجی‌های مهم آسیب بافتی در RA در نظر گرفته شده‌اند (۱، ۸).

پراکسیداسیون چربی، یک مکانیسم شناخته شده آسیب سلولی در انسان‌ها است که به عنوان یکی از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در سلول‌ها و بافت‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۹). فراوان‌ترین محصول انتهایی پراکسیداسیون چربی، مالون‌دی‌آلدئید (MDA)<sup>۸</sup> است. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که میزان MDA پلاسما و مایع سینوویال بیماران دچار RA افزایش می‌یابد (۱، ۷). از طرف دیگر گزارش شده است که میزان آنتی‌اکسیدان‌های سرم بیماران مبتلا به RA (نظیر ویتامین E، C، A، بتاکاروتن، روی و سلنیوم) در مقایسه با افراد شاهد سالم، پایین‌تر بوده (۱۰، ۱۱) و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان خون آن‌ها نظیر گلوتاتیون پراکسیداز (۱۲، ۱۳، ۱۰)، سوپراکسید دسموتاز (۱۴، ۱۳، ۶) و کاتالاز (۱۴، ۱۰، ۷) دستخوش تغییر می‌شود؛ اگرچه نتایج متناقضی در این باره ارائه شده است. آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان جزئی از مکانیسم محافظت در برابر آسیب بافتی ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن، نقش مهمی را در پیشگیری از پیشرفت RA دارند (۱۵). آنتی‌اکسیدان‌ها، همچنین بیان سیتوکین‌ها و کلاژناز القاء شده توسط TNF- $\alpha$ <sup>۹</sup> را سرکوب

<sup>۱</sup> Rheumatoid Arthritis (RA)

<sup>۲</sup> Reactive Oxygen Species (ROS)

<sup>۳</sup> Malondialdehyde (MDA)

<sup>۴</sup> Tumor Necrotizing Factor  $\alpha$

<sup>۵</sup> C Reactive Protein

<sup>۶</sup> Erythrocyte Sedimentation Rate

شاخص RADAI<sup>۲</sup> ارزیابی شد (۲۴). RADAI، یک پرسشنامه ۵ سؤالی 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 ۸۰<sup>۰</sup> - به منظور اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)<sup>۳</sup> 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، بوتیل الکل، سولفات سدیم، تیوباربیتوریک اسید، تترا متوکسی پروپان، اسپکترومتر (۲۵). برای اندازه‌گیری آنتی‌اکسیدان‌های تام پلاسما نیز از روش FRAP<sup>۴</sup> 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 آهن II، کلرید آهن III، 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.

±۶۲/۲۴ ماه) که بر اساس معیارهای ACR<sup>۱</sup> (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<sup>۲</sup>، عدم مصرف سیگار، الکل و مواد مخدر، عدم مصرف آنتی‌اکسیدان 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 (۲۵۰۰۰ IU) دریافت می‌نمود و گروه دوم در این مدت تنها داروهای معمول خود را دریافت می‌کرد. در طول مدت مداخله، به بیماران توصیه شد که رژیم 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 (یک روز عادی و یک روز تعطیل) و پرسشنامه بسامد خوراک بررسی شد. مقادیر ذکر شده 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

<sup>۲</sup>Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index

<sup>۳</sup>Total Antioxidation Capacity

<sup>۴</sup>Ferric Reducing Ability of Plasma

<sup>۱</sup>The American Rheumatism Association

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 <sup>2</sup> )	۲۶/۳±۳/۱۴	۲۵/۷۲±۳/۳۷	۰/۵۳۶
داروها			۰/۹۸۴
متوترکسات+پردنیزولون	٪۲۰/۱۸	٪۲۰	
متوترکسات+پردنیزولون+سولفاسالازین	٪۳۷/۵	٪۴۰	
متوترکسات+پردنیزولون+کلروکین	٪۴۱/۷	٪۴۰	

\* مقادیر بر حسب انحراف معیار تعیین‌کننده بیان شده است.

\*\* برای بررسی متغیرهای کیفی از آزمون کای اسکور یا فیشر و برای متغیرهای کمی از آنتالیز t-مستقل استفاده شد.

اگرچه میزان تغییرات ESR در گروه اول نسبت به گروه دوم قابل توجه‌تر بود ( $P=0/033$ ). غلظت CRP سرم با اینکه در انتهای مطالعه در هر دو گروه کاهش یافت اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و مقایسه تغییرات غلظت CRP سرم بین دو گروه نیز، اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد ( $P>0/05$ ).

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  $\pm$ SD گزارش و  $P\leq 0/05$  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 ویتامین E، گلوکوزامین و عدم تمایل به ادامه کار، حذف شدند. همانطور که 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 (جدول ۲).

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 نظر آماری معنی‌دار بود ( $P<0/0001$ ). از نظر شاخص‌های التهابی، میزان ESR در هر دو گروه در انتهای مطالعه کاهش یافت،

## بحث

در این مطالعه همانند مطالعات انجام شده پیشین (۱۲، ۲۹، ۲۸، ۲۷)، 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 ( $P<0/0001$ ) کاهش یافت؛ اما میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم معنی‌دار بود ( $P<0/0001$ ، جدول ۳). 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 پلاسما بیماران دچار RA 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 آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند به طور مجزا در آزمایشگاه اندازه‌گیری شود. اما این اندازه‌گیری‌ها وقت‌گیر و گران هستند. از آنجا که اثرات ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در پلاسما به صورت تجمعی است؛ لذا

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

متغیر	گروه‌ها		گروه اول		گروه دوم	
	ابتدا*	انتهای*	ابتدا*	انتهای*	ابتدا*	انتهای*
ویتامین A دریافتی 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		P value*	گروه دوم		P value**	مقایسه تغییرات بین گروه‌ها	
	قبل	بعد		قبل	بعد		گروه اول	گروه دوم
MDA (nmol/ml)	۳/۱۵	a ۱/۹۲	< ۰/۰۰۰۱	۳/۲۷	a ۲/۷۵	< ۰/۰۰۰۱	-۱/۲۳	-۰/۵۲۵
TAC (µmol/L)	±	b ۱۹۴۲/۸۶	< ۰/۰۰۰۱	±	b ۱۵۷۷/۹۵ ± ۱۴۵۹/۴۹	۰/۰۱۱	±	±
RADAI	±	c ۲/۵۹	< ۰/۰۰۰۱	±	c ۳/۵۲	< ۰/۰۰۰۱	±	±
ESR (mm/h)	±	d ۱۱/۹۶	۰/۰۰۱	±	d ۱۶/۱۶	۰/۰۰۱	±	±
CRP (mg/L)	±	±	NS	±	±	NS	±	±

\* مقایسه توسط آزمون Student's t

\*\* مقایسه توسط آزمون Paired t

† مقایسه مقادیر بعد از مداخله بین دو گروه:

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

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 فوق‌الذکر

اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام پلاسما (TAC) می‌تواند به درستی وضعیت احیای پلاسما را منعکس نماید (۳۰) و ممکن است به منظور ارزیابی وضعیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما در بیماران مبتلا به RA مفید و عملی‌تر باشد. در این مطالعه، TAC پلاسما در ابتدای پژوهش، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو

بود ( $P < 0.0001$ ، جدول شماره ۳). این نتایج در توافق با مطالعه پیشین (۲۷) است. بنابراین، در کل می‌توان به این نتیجه دست یافت که مکمل آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو را در بیماران دچار RA کاهش می‌دهد. با این حال، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها به همراه دارو، نتایج بهتری را فراهم می‌کند؛ همانطور که با میزان افزایش بیشتر در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی 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 ( $P = 0.001$ ) کاهش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0.033$ ، 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 دچار RA 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 بیماران 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 لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ). در هر گروه نیز بین ابتدا و انتهای مطالعه، این کاهش معنی‌دار نبود ( $P > 0.05$ ، جدول شماره ۳). در زمینه اثر آنتی‌اکسیدان‌ها 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، نشان می‌دهد که تنها در بیماران دریافت کننده مکمل ویتامین E، غلظت CRP سرم کاهش می‌یابد. البته به شرط آنکه در ابتدای مطالعه، غلظت CRP سرم آن‌ها بیشتر از  $3 \text{ mg/L}$  نباشد. در این مطالعه با وجود افزایش غلظت آنتی‌اکسیدان‌ها 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

به منظور ارزیابی وضعیت آنتی‌اکسیدانی پلاسمای بیماران دچار RA، غلظت ویتامین C، گلوکاتیون و تیول اندازه‌گیری شد که هر ۳ غلظت نسبت به افراد شاهد سالم پایین‌تر بود. اما بعد از ۳ ماه مداخله در هر دو گروه بیمار، غلظت‌ها افزایش یافت که میزان تغییرات در گروه دریافت کننده مکمل به همراه دارو نسبت به گروه دیگر از لحاظ آماری معنی‌دار بود. بنابراین کاملاً واضح است که سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به RA با افراد سالم متفاوت بوده و دارای کمبود است. اما نکته‌ای که باید در نظر گرفت این است که در مطالعه ما بر خلاف مطالعات انجام شده پیشین، وضعیت دریافت آنتی‌اکسیدان‌ها از رژیم غذایی خصوصاً ویتامین A، C و روی بررسی گردید که در ابتدا و انتهای مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد. در هر گروه نیز بین قبل و بعد از مداخله، تغییر معنی‌داری در میزان دریافت مشاهده نشد. این مطلب حاکی از آن است که رژیم غذایی بیماران دو گروه همسان بوده و بنابراین اثری که بر افزایش TAC پلاسما مشاهده شد، صرفاً اثر دریافت مکمل آن‌ها بوده است.

در کل با توجه به نتایج مطالعات انجام شده از نظر وضعیت آنتی‌اکسیدانی 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 آنتی‌اکسیدان‌ها 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 به منظور بررسی اثر بخشی درمان با آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین A، C و روی، علاوه بر شاخص‌های اکسیدانی - آنتی‌اکسیدانی، شاخص‌های التهابی و فعالیت بیماری نیز از نظر بهبود علائم بالینی ارزیابی گردید. نتایج نشان دادند که در ابتدای مطالعه بین دو گروه از نظر امتیاز فعالیت بیماری، اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. اما پس از ۳ ماه مداخله، امتیاز فعالیت بیماری در هر دو گروه به طور معنی‌داری ( $P < 0.0001$ ) کاهش یافت و میزان تغییرات در گروه اول نسبت به گروه دوم از نظر آماری معنی‌دار

## نتیجه گیری

بنابراین در مجموع می‌توان به این نتیجه دست یافت که بهبود پارامتر آنتی‌اکسیدانی، همراه با کاهش غلظت MDA پلاسما بعد از درمان با مکمل آنتی‌اکسیدان، نشان می‌دهد که مکمل آنتی‌اکسیدان می‌تواند استرس اکسیداتیو را در بیماران دچار RA 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 آنتی‌اکسیدان‌ها به همراه دارو، اثر سینرژیک خوبی را نشان داده و نتایج بهتری را فراهم خواهد نمود. کارآزمایی‌های بالینی بیشتری به منظور ارزیابی کیفیت درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا به RA 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، سپاسگزار می‌شود.

طول مطالعه بیشتر بود (۱۲ هفته) اما میانگین غلظت CRP سرم در ابتدای مطالعه در هر دو گروه بالاتر از  $3 \text{ mg/L}$  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 توسط Gladys (۳۲) نشان داده شد که مکمل یاری با ۵۱۵ میلی‌گرم 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 آنتی‌اکسیدان‌ها در مطالعه Gladys (۳۲) نیز نتوانست اثری بر غلظت CRP نشان دهد، بنابراین، به نظر می‌رسد که مخلوط آنتی‌اکسیدان‌ها 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 آنتی‌اکسیدان‌ها 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 آنتی‌اکسیدان‌ها 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.

## 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 Clin 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 Biophys* 1999; 18:15-20.
- 5- BiemondP, SwaakAJ, KosterJF. Protective 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, ElsikanU. 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, Temell, 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, HoultrJR, 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 ,

- monocyte chemoattractant protein-1 and collagenase 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 Association 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 therapy. *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.

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.