

## Comparison of Serum Levels of Hepcidin in Brucellosis Patients and Healthy Individuals

Sayed Hamid Hashemi<sup>1</sup>, Heidar Tayebinia<sup>2</sup>, Farzaneh Esna Ashari<sup>3</sup>, Farnaz Nemat Gorgani<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup> Professor of Infectious Diseases, Brucellosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>2</sup> Professor of Biochemistry, Brucellosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Social Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Resident, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

\* **Corresponding Author:** Farnaz Nemat Gorgani, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. Email: farnazng85@gmail.com

### Abstract

**Received:** 24.03.2017

**Accepted:** 28.06.2017

#### How to Cite this Article:

Hashemi SH, Tayebinia H, Esna Ashari F, Nemat Gorgani F. Comparison of Serum Levels of Hepcidin in Brucellosis Patients and Healthy Individuals. *Sci J Hamadan Univ Med Sci.* 2017; 24(3): 199-205. DOI: 10.18869/acadpub.ajcm.24.3.199.

**Background and Objective:** Hepcidin is an acute-phase protein produced by the liver, which inhibits the proliferation of pathogens by increasing iron sequestration in macrophages and decreasing iron absorption. Although several studies have been performed on the role of hepcidin, data on its role in brucellosis are scarce. The aim of this study was to compare the serum level of hepcidin in patients with brucellosis and healthy controls.

**Materials and Methods:** We recruited all the brucellosis patients referred to the clinic or Infectious Diseases Unit of Sina Hospital, Hamadan, Iran, from April 2016 to February 2017. The control group included age- and gender-matched individuals who visited the hospital for medical check-up examination or as patient companions. Blood samples were obtained from all the individuals and serum hepcidin level was measured using ELISA. A questionnaire on demographic characteristics and clinical symptoms and signs of brucellosis was completed for each subject. Data were analyzed using Stata 11 software.

**Results:** In this case-control study, 42 patients with brucellosis and 42 healthy controls were enrolled. The most common clinical symptoms of brucellosis were fever (76%) and arthralgia (69%). Further, Wright > 1.160 and 2ME > 1.80 were found in 55% and 60% of the patients, respectively. Symptomatic brucellosis was detected in 12 (28%) patients. The mean serum levels of hepcidin in the patients and controls were 42.6±11.7 and 17.3±4.2, respectively, showing that hepcidin level was significantly higher in the patient group compared to the control group (P<0.001). Of the 42 patients, 12 suffered from symptomatic brucellosis. The mean serum levels of hepcidin in the symptomatic and asymptomatic patients were 41±10.1 and 43±12.4, respectively, indicating no significant differences between the two groups in this regard.

**Conclusion:** Increased serum level of hepcidin in brucellosis patients can be considered as a diagnostic biomarker of inflammation and active disease. Further studies are required to identify the role of hepcidin as a host defense mechanism and its potential effect on brucellosis pathogenesis.

**Keywords:** Biomarker; Brucellosis; Hepcidin

## مقایسه سطح سرمی هپسیدین در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم

سید حمید هاشمی<sup>۱</sup>، حیدر طیبی نیا<sup>۲</sup>، فرزانه اثنی عشری<sup>۳</sup>، فرناز نعمت گرگانی<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> استاد بیماریهای عفونی، مرکز تحقیقات بروسلوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۲</sup> استاد بیوشیمی، مرکز تحقیقات بروسلوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۳</sup> دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران  
<sup>۴</sup> دستیار، گروه بیماریهای عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\* نویسنده مسئول: فرناز نعمت گرگانی، گروه بیماریهای عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

ایمیل: farnazng85@gmail.com

### چکیده

**سابقه و هدف:** هپسیدین یک پروتئین فاز حاد است که از کبد ترشح می شود و با افزایش احتباس آهن در داخل ماکروفاژها و کاهش جذب آهن توسط پاتوژن ها مانع تکثیر آنها می شود. اگرچه در مورد نقش هپسیدین مطالعات فراوانی انجام شده است اما اطلاعات در مورد نقش آن در بروسلوز بسیار محدود است. هدف از انجام این مطالعه مقایسه سطح سرمی هپسیدین در بیماران بروسلوز در مقایسه با افراد سالم می باشد.

**مواد و روش ها:** کلیه بیماران بروسلوز مراجعه کننده به درمانگاه یا بخش عفونی بیمارستان سینا از فروردین ۱۳۹۵ تا بهمن ۱۳۹۵ وارد مطالعه شدند. همچنین افراد سالم که جهت چک آپ یا بعنوان همراه بیمار مراجعه می کردند، ضمن این که از نظر سن و جنس همسان سازی شدند، بعنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از کلیه افراد نمونه خون گرفته شد و سطح سرمی هپسیدین براساس روش الایزا اندازه گیری شد. همچنین پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک، علائم بالینی و آزمایشگاهی برای کلیه افراد تکمیل شد. اطلاعات جمع آوری شده با نرم افزار Stata 11 مورد آنالیز قرار گرفت.

**یافته ها:** در این مطالعه مورد-شاهدی ۴۲ بیمار مبتلا به بروسلوز و ۴۲ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. شایعترین علائم بالینی تب (۷۶٪) و آرترالژی (۶۹٪) بود. همچنین ۵۵٪ بیماران Wright > ۱/۱۶۰ و ۶۰٪ آنان 2ME > ۱/۸۰ داشتند. بروسلوز عارضه دار در ۱۲ بیمار (۲۸/۶٪) دیده شد. میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه بیمار ۴۲/۴۶ ± ۱۱/۷۷ و در گروه کنترل ۱۷/۳۳ ± ۴/۲۱ بود. میزان هپسیدین در گروه بیمار به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود (P < ۰/۰۰۱). در گروه بیمار از ۴۲ نفر، ۱۲ نفر عارضه دار و ۳۰ نفر بدون عوارض بودند. میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه بیماران عارضه دار ۴۱ ± ۱۰/۱ و در گروه بدون عارضه ۴۳ ± ۱۲/۴ بود. تفاوت معنی داری بین این دو گروه از نظر سطح سرمی هپسیدین وجود نداشت.

**نتیجه گیری:** افزایش سطح سرمی هپسیدین در بروسلوز می تواند به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای تأیید التهاب و بیماری فعال در نظر گرفته شود. برای بررسی نقش هپسیدین به عنوان مکانیسم دفاعی میزبان و اثرات احتمالی آن در پاتوژنز بیماری مطالعات بیشتری لازم است.

**واژگان کلیدی:** بیومارکر؛ تب مالت؛ هپسیدین

### مقدمه

شامل مصرف شیر و لبنیات غیر پاستوریزه از قبیل پنیر، بستنی و شیر نجوشیده که از حیوان آلوده تهیه شده باشد، هم چنین تماس پوست آسیب دیده و دارای جراحت با خون و ترشحات جفت آلوده حیوان می باشد [۴]. بروسلوز یک بیماری عفونی سیستمیک می باشد که با طیف وسیعی از علائم بالینی همراه است و ارگان های مختلفی را مانند کبد، دستگاه گوارش، دستگاه

بروسلوز یکی از مهمترین بیماری های مشترک بین انسان و دام است که از جنبه اقتصادی و بهداشت عمومی مورد توجه ویژه می باشد. عامل این بیماری باکتری های گرم منفی از جنس بروسلا می باشد. ایمنی در برابر این بیماری هنوز بدرستی شناخته نشده است اما بنظر می رسد که ایمنی سلولی در برابر این بیماری نقش مهمی دارد [۱-۳]. راه های انتقال این بیماری

(اردیبهشت ۱۳۹۵ تا آذر ۱۳۹۵) به درمانگاه یا کلینیک های عفونی همدان مراجعه کرده بودند یا در بخش عفونی بستری شده بودند و همچنین افراد سالم که جهت چک آپ یا بعنوان همراه بیمار مراجعه کرده بودند، ضمن این که از نظر سن و جنس همسان سازی شدند، مقدار ۵ سی سی خون وریدی از آنان گرفته شد و پس از جدا سازی سرم در دمای منفی ۲۰ درجه نگهداری شدند. پس از جمع آوری کلیه نمونه ها سطح هپسیدین براساس روش الایزا و دستورالعمل های استاندارد آزمایشگاهی با استفاده از کیت شرکت R&D Systems, USA اندازه گیری شد. مقادیر بیش از ۷۹ pg/mL مثبت تلقی گردید.

معیارهای ورود برای گروه مورد: بیماران با علائم بالینی مشکوک به بروسلوز همراه با یکی از معیارهای آزمایشگاهی: ۱-  $Wright \geq 1/80$ ;  $2ME \geq 1/40$ ; ۲- کشت مثبت خون یا سایر نمونه های بالینی از نظر بروسلوز.

معیار های خروج برای گروه مورد: افرادی که بجز بروسلوز هرگونه عفونت حاد یا بیماری التهابی داشته باشند و یا تحت درمان با داروی ضد التهاب (استروئیدی و غیر استروئیدی) باشند.

معیارهای ورود برای گروه شاهد: افرادی که هیچگونه سابقه ای از بروسلوز نداشته و در یک ماه اخیر نیز سایر عفونتها و بیماریهای التهابی را نداشته باشند.

معیارهای خروج برای گروه شاهد: داشتن سابقه بروسلوز، سابقه عفونت یا بیماری التهابی اخیر، مصرف همزمان داروهای ضدالتهاب.

لازم به ذکر است در این مطالعه بیماری بروسلوز، موارد شناخته شده بروسلوز بر اساس معیارهای آزمایشگاه و علائم بالینی و بروسلوز عارضه دار، موارد بروسلوز همراه با یکی از عوارض لوکالیزه شامل گرفتاری اسکلتی، CNS، ادراری تناسلی، کاردیوواسکولار، گوارشی، کبدی، ریوی و هماتولوژیک در نظر گرفته شد.

داده های مطالعه بر اساس چک لیست تهیه شده جمع آوری شدند. داده ها پس از جمع آوری وارد نرم افزار Stata نگارش ۱۱ شد و پس از چک نرمالیتی، آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار و یا میان و دامنه میان چارکی بیان گردید و برای مقایسه هپسیدین در دو گروه نیز پس از چک نرمالیتی از آزمون من ویتنی و یا تی تست استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه جمعاً ۸۴ نفر شامل ۴۲ بیمار مبتلا به بروسلوز و ۴۲ فرد سالم بعنوان گروه شاهد بررسی شدند. اطلاعات دموگرافیک جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ گزارش شده است.

گروه بیمار شامل ۲۹ مرد (۶۹٪) و ۱۳ زن (۳۱٪) با دامنه سنی ۱۵ تا ۷۷ سال و میان سنی ۴۱ سال بودند. گروه کنترل

عصبی، ریه ها، دستگاه قلبی- عروقی، پوست، چشم و مفاصل درگیر می سازد، اما سیستم اسکلتی- ماهیچه ای شایعترین محل درگیری می باشد [۵].

بر اساس گزارش سازمان بهداشت جهانی هر ساله پانصد هزار مورد از این بیماری گزارش می شود که بیشترین موارد گزارش شده مربوط به کشورهای در حال توسعه است [۶]. این بیماری در کشور ما یک بیماری اندمیک می باشد. مناطق غرب کشور یکی از مناطق با شیوع بالای این بیماری است بطوری که ۱۳۰ نفر به ازای هر صد هزار نفر گزارش شده است. در استان همدان در سال های اخیر شیوع ۶۵ تا ۹۰ نفر به ازای هر صد هزار نفر گزارش شده است [۷]. به علت تظاهرات فراوان بالینی این بیماری و مشکلات تشخیصی، این بیماری معمولاً کمتر از حد واقعی (under estimated) گزارش می شود [۸].

تغییرات مختلف آزمایشگاهی از جمله اختلالات هماتولوژیک، بیوشیمیایی، واکنش های فاز حاد، افزایش سایتوکین ها و افزایش آنزیم های کبدی در جریان بیماری ممکن است دیده شود. هپسیدین یک پپتید ضد میکروبی غنی از سیستئین است که شکل پیش ساز آن (prohepcidin) از کبد ترشح می شود و دفع عمدتاً کلیوی دارد. این پپتید علیه طیف وسیعی از باکتری ها، ویروسها و قارچ ها عمل می کند. در بیماری عفونی ماکروفاژها و باکتری ها در حال رقابت برای آهن می باشند و ماکروفاژها سعی می کنند که با تداخل در جذب آهن توسط پاتوژن مانع تکثیر بیشتر آن شوند [۹]. هپسیدین همچنین به عنوان اصلی ترین تنظیم گر هموستاز آهن بدن در مهره داران شناخته شده است [۱۰]. مطالعات مختلف نشان داده است که هپسیدین مانع جذب آهن از روده کوچک شده و باعث مهار آزاد شدن آهن ذخیره ای از ماکروفاژ و سایر سلول های رتیکوئاندوتلیال می شود [۱۱]. افزایش هپسیدین باعث احتباس آهن در بدن می شود. علیرغم نقش مهمی که آهن بخصوص در اکسیژن رسانی به بافت ها دارد اما افزایش بیش از حد آن مشکل زا می باشد. در انسان سطح خونی هپسیدین در بیماری های عفونی و بیماری های التهابی حاد افزایش می یابد. هپسیدین با کاهش در اختیار بودن سطح آهن برای عوامل میکروبی نقش مهمی در ایمنی ایفا می کند [۱۲].

بر اساس اطلاعات موجود اگرچه در مورد نقش هپسیدین مطالعات فراوانی انجام شده است اما نقش آن در بروسلوز تا کنون مشخص نشده است و بهمین منظور این مطالعه با هدف مقایسه سطح سرمی هپسیدین در بیماران بروسلوز و افراد سالم انجام شد.

## مواد و روش‌ها

پس از توضیح اهداف مطالعه و اخذ رضایت آگاهانه کتبی از کلیه بیماران واجد شرایط مطالعه که در طی انجام طرح

جدول ۱: توزیع فراوانی ویژگی های دموگرافیک در دو گروه بیمار و شاهد

متغیر	گروه بیمار (۴۲ نفر)	گروه شاهد (۴۲ نفر)
میانگین سن: (سال)	۴۲/۱۹±۱۸/۱۵	۴۲/۱۴±۱۸/۷۴
جنس: تعداد (درصد)		
مذکر	۲۹ (۶۹٪)	۲۱ (۵۰٪)
مؤنث	۱۳ (۳۱٪)	۲۱ (۵۰٪)
محل زندگی: تعداد (درصد)		
روستا	۳۹ (۹۳٪)	۲۸ (۶۶/۸٪)
شهر	۳ (۷٪)	۱۴ (۳۳/۳٪)
سطح تحصیلات: تعداد (درصد)		
بی سواد	۲۶ (۶۱/۹٪)	۲۲ (۵۲/۴٪)
دیپلم	۱۴ (۳۳/۳٪)	۱۴ (۳۳/۳٪)
دانشگاهی	۲ (۴/۸٪)	۶ (۱۴/۳٪)
سابقه مصرف لبنیات محلی یا تماس با دام: تعداد (درصد)	۳۹ (۹۲/۹٪)	۳۲ (۷۶/۳٪)

لکوسیت کمتر از ۱۰ هزار در محدوده نرمال یا لکوپنی داشتند. همچنین ۵۵٪ بیماران  $Wright \geq 1/160$  و ۶۰٪ آنان  $2ME \geq 1/80$  داشتند.

از نظر ابتلا به عوارض بروسلوز ۱۲ بیمار (۲۸/۶٪) عارضه دار بودند که از این تعداد ۵ نفر مبتلا به ساکروایلئیت، ۵ نفر اسپوندیلیت و ۲ نفر مبتلا به ارکیت بودند.

جدول ۳ مقایسه میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه های مورد مطالعه را نشان می دهد. میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه بیمار  $42/46 \pm 11/77$  و در گروه شاهد  $17/33 \pm 4/21$  بود. بعد از چک نرمالیتی با توجه به نرمال بودن توزیع هپسیدین در گروه شاهد و بیمار، با انجام t-test بین دو گروه به طور معنی داری میزان هپسیدین در گروه بیمار بیشتر

شامل ۲۱ مرد (۵۰٪) و ۲۱ زن (۵۰٪) با دامنه سنی ۱۵ تا ۷۵ سال و میانه سنی ۳۹ سال بودند. با انجام آزمون تی از نظر توزیع فراوانی سنی بین دو گروه تفاوت معنی دار وجود نداشت ( $P=0/991$ ). همچنین با انجام آزمون مجذور کای بین دو گروه از نظر توزیع فراوانی جنسی اختلاف معنی داری یافت نشد ( $P=0/075$ ).

از نظر سیر بالینی ۳۳ بیمار (۷۸/۶٪) بروسلوز حاد و ۹ بیمار (۲۱/۴٪) بروسلوز تحت حاد داشتند.

علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. همان گونه که ملاحظه می شود شایعترین علائم بالینی تب (۷۶٪) و آرترالژی (۶۹٪) می باشند. از نظر علائم آزمایشگاهی ۹۵٪ بیماران شمارش

جدول ۲: توزیع فراوانی علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماران مورد مطالعه

علائم	فراوانی	درصد
تب	۳۲	۷۶
آرترالژی	۲۹	۶۹
کمردرد	۲۶	۶۱
میالژی	۲۵	۵۹
بی اشتهایی	۲۴	۵۷
کاهش وزن	۲۴	۵۷
تعداد لکوسیت		
$WBC > 10000$	۲	۵
$5000 \leq WBC \leq 10000$	۳۴	۸۱
$WBC < 5000$	۲	۱۴
تست سرولوژیک		
$Wright = 1/80$	۸	۱۹
$1/80 < WBC < 1/640$	۲۵	۶۰
$Wright \geq 1/640$	۹	۲۱
$2ME = 1/40$	۶	۱۴
$1/40 < 2ME < 1/320$	۳۰	۷۲
$2ME \geq 1/320$	۶	۱۴

جدول ۳: مقایسه میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه های مورد مطالعه

گروه	تعداد	میانگین سطح هپسیدین	ارزش P
بروسلوز	۴۲	۴۲/۴±۱۱/۷	۰/۰۰۱
شاهد سالم	۴۲	۱۷/۳±۴/۲	
بروسلوز عارضه دار	۱۲	۴۱±۱۰/۱	۰/۲۰۸
بروسلوز بدون عارضه	۳۰	۴۳±۱۲/۴	

سیر بهبودی به سرعت کاسته می شود، یافته های مذکور نشانگر این است که هپسیدین نیز به عنوان یک پروتئین فاز حاد می تواند همان ارزش تشخیصی معادل CRP را برای تأیید التهاب و بیماری فعال داشته باشد. در بعضی مطالعات هپسیدین به عنوان بیومارکر حساس تر نسبت به CRP برای سپسیس نوزادی و پانکراتیت حاد شناخته شده است [۱۶،۱۷] اما علیرغم تشابه نتایج دو مطالعه انجام شده در بیماران مبتلا به بروسلوز هنوز نمی توان در مورد نقش اختصاصی هپسیدین در پاتوژنز بروسلوز قضاوت کرد.

علیرغم اینکه نقش هپسیدین در تنظیم آهن بخوبی شناخته شده است، جایگاه آن در دفاع میزبان همچنان مبهم و پیچیده است. تحریک هپسیدین در حین عفونت باعث آهن خارج سلولی می شود که بنظر می رسد با دور نگه داشتن آهن از دسترس پاتوژن های مهاجم یک مکانیسم دفاعی معمول در برابر بسیاری از عفونت ها می باشد. بر عکس، با افزایش انباشته شدن آهن در ماکروفاژها، هپسیدین ممکن است برای دفاع سلولی در مقابل بعضی عفونت های داخل سلولی مضر باشد [۱۸]. البته مطالعات خارج آزمایشگاهی (Invivo) دقیق لازم است تا این نظریه را تأیید کند. هنوز روشن نیست که آیا هپسیدین هیچگونه اثرات غیر وابسته به آهن بر دفاع میزبان دارد.

در مطالعه مایکلز و همکاران شواهدی از نقش محافظتی هپسیدین در بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از باسیل های گرم منفی دیده شده است [۱۹]. کاهش میزان آهن خارج سلولی بدنبال افزایش هپسیدین در پنومونی می تواند در جلوگیری از انتشار خونی باکتری ها در جریان پنومونی مؤثر باشد. بر همین اساس محققین نتیجه گرفته اند که درمان با آگونیس های هپسیدین در بیمارانی که نقص تولید هپسیدین دارند ممکن است در پیشگیری از باکتری گرم منفی در بیماران پنومونی مفید باشد.

همچنین اثر باکتریواستاتیک هپسیدین در شرایط داخل آزمایشگاهی (Invitro) و نقش آنتی باکتریال آن در محافظت سلول های کلیوی در مقابل عفونت اشریشیاکلی اوروپاتوژن در مطالعه خارج آزمایشگاهی مشاهده شده است [۲۰].

در مطالعه سو و همکاران در سال ۲۰۰۷ در مورد نقش هپسیدین در دفاع بر علیه توبرکولوز، تجمع هپسیدین در ماکروفاژهای آلوده (فاگوزوم) و مهار رشد میکوباکتریوم توبرکولوزیس در داخل آزمایشگاه گزارش شده است [۲۱].

از گروه شاهد بود ( $P < 0/001$ ).

در گروه بیمار از ۴۲ نفر، ۱۲ نفر عارضه دار و ۳۰ نفر بدون عوارض بودند. میانگین سطح سرمی هپسیدین در گروه عارضه دار  $41 \pm 10/1$  و در گروه بدون عارضه  $43 \pm 12/4$  بود. بعد از چک نرمالیتی توزیع هپسیدین در گروه عارضه دار و بدون عارضه، با آزمون من ویتنی مشخص گردید که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سطح سرمی هپسیدین وجود ندارد ( $P = 0/208$ ).

## بحث

در این مطالعه ۴۲ بیمار مبتلا به بروسلوز مورد بررسی قرار گرفتند که از نظر ویژگی های دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی مشابه سایر موارد بروسلوز گزارش شده در سایر مناطق آندمیک بود [۳،۷]. اکثر بیماران روستایی بوده و سابقه تماس با دام یا مصرف لبنیات محلی داشتند. شایعترین علائم بیماری تب، آرتراژی و کمردرد و شایعترین عوارض درگیری استخوانی-مفصلی بود. با توجه به تشابه خصوصیات اپیدمیولوژیک و بالینی جمعیت مورد مطالعه با مطالعات قبلی گزارش شده از مناطق مختلف به نظر می رسد علیرغم محدود بودن جمعیت مورد بررسی، نتایج مطالعه اندازه گیری سطح هپسیدین در این جمعیت و مقایسه آن با گروه سالم می تواند قابل تعمیم به کل جامعه باشد.

در این مطالعه سطح سرمی هپسیدین در بیماران مبتلا به بروسلوز نسبت به گروه کنترل افزایش معنی دار داشت، ولی بین دو گروه بروسلوز بدون عارضه و عارضه دار تفاوت معنی داری دیده نشد. مطالعات قبلی در خصوص نقش هپسیدین در بروسلوز بسیار اندک بوده و تنها بررسی مشابه که تا کنون انجام شده مطالعه ایلماز و همکاران در سال ۲۰۱۴ می باشد که افزایش معنی دار سطح سرمی هپسیدین در بیماران مبتلا به بروسلوز را در مقایسه با گروه سالم گزارش کردند. علاوه بر این در مطالعه مذکور ارتباط مثبت بین افزایش سطح هپسیدین و سطح CRP نیز یافت شده است [۱۳].

در مطالعات دیگری که سطح سرمی هپسیدین در بیمارهای عفونی و التهابی با سطح سرمی سایر پروتئین های فاز حاد مقایسه شده همبستگی مثبت بین سطح هپسیدین با CRP دیده شده است [۱۴،۱۵]. با توجه به اینکه CRP به عنوان مهمترین مارکر واکنش فاز حاد در عفونت و التهاب حاد شناخته شده که در حین التهاب به سرعت افزایش یافته و با

پی بردن به نقش هپسیدین در دفاع بر علیه بروسلا و اثر آنتی میکروبیال احتمالی آن مطالعات بیشتر لازم است.

### نتیجه گیری

افزایش سطح سرمی هپسیدین در بروسلوز می تواند به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای تأیید التهاب و بیماری فعال در نظر گرفته شود. چگونگی نقش هپسیدین به عنوان مکانیسم دفاعی میزبان و اثرات احتمالی آن در پاتوژنز بیماری نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان نامه دکتری تخصصی به شماره ۹۵۰۱۱۷۱۰۸ می باشد که با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام یافته است. نویسندگان مقاله از همکاری اساتید گروه عفونی و کادر پرستاری بخش عفونی و آزمایشگاه بیمارستان سینا در معرفی و تهیه نمونه از بیماران و گروه کنترل تشکر و قدردانی می نماید. ضمناً نتایج حاصله با منافع نویسندگان در تعارض نیست.

### REFERENCES

- Byndloss MX, Tsolis RM. Brucella spp. virulence factors and immunity. *Annu Rev Anim Biosci.* 2016;4:111-27. PMID: 26734887 DOI: 10.1146/annurev-animal-021815-111326
- de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of brucella-host interactions. *Am J Pathol.* 2015;185(6):1505-17. PMID: 25892682 DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.03.003
- Beeching NJ, Corbel MJ. Brucellosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2015. P. 1-5.
- Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Crump JA. *Brucellosis in low-income and middle-income countries.* *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(5):404-12. PMID: 23963260 DOI: 10.1097/QCO.0b013e3283638104
- Gul HC, Erdem H. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2015. P. 2584-9.
- Musallam II, Abo-Shehadeh MN, Hegazy YM, Holt HR, Guitian FJ. Systematic review of brucellosis in the Middle East: disease frequency in ruminants and humans and risk factors for human infection. *Epidemiol Infect.* 2016;144(4):671-85. PMID: 26508323 DOI: 10.1017/S0950268815002575
- Zeinali M, Nabavi M, Shirzadi MR, Hajrasolih H. Epidemiological situation of brucellosis in the past three decades in Iran. *Iran J Public Health.* 2014;43(2):24.
- Mantur BG, Biradar MS, Bidri RC, Mulimani MS, Veerappa, Kariholu P, et al. Protean clinical manifestations and diagnostic challenges of human brucellosis in adults: 16 years' experience in an endemic area. *J Med Microbiol.* 2006;55(Pt 7):897-903. PMID: 16772417 DOI: 10.1099/jmm.0.46097-0
- Zhong W, Lafuse WP, Zwilling BS. Infection with mycobacterium avium differentially regulates the expression of iron transport protein mRNA in murine peritoneal macrophages. *Infect Immun.* 2001;69(11):6618-24. PMID: 11598030 DOI: 10.1128/IAI.69.11.6618-6624.2001
- Armitage AE, Eddowes LA, Gileadi U, Cole S, Spottiswoode N, Selvakumar TA, et al. Hepsidin regulation by innate immune and infectious stimuli. *Blood.* 2011;118(15):4129-39. PMID: 21873546 DOI: 10.1182/blood-2011-04-351957
- Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(7):4596-601. PMID: 11930010 DOI: 10.1073/pnas.072632499
- Drakesmith H, Prentice AM. Hepsidin and the iron-infection axis. *Science.* 2012;338(6108):768-72. PMID: 23139325 DOI: 10.1126/science.1224577
- Yilmaz E, Ayarci AO, Sigirli D, Torlar MO, Budak F, Goral G, et al. Increased serum hepcidin levels in brucellosis. *Clin Lab.* 2014;60(11):1837-43. PMID: 25648024
- Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(10):2166-72. PMID: 23867871 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829a6e43
- Mogadam RA, Nemati A, Amani F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Bashardoust B. Association between hepcidin, haemoglobin level and iron status in stage 4 chronic kidney disease patients with anaemia. *J Pak Med Assoc.* 2015;65(4):354-7. PMID: 25976565
- Arabul M, Celik M, Aslan O, Torun S, Beyazit Y, Alper E, et al. Hepsidin as a predictor of disease severity in acute pancreatitis: a single center prospective study. *Hepatogastroenterology.* 2013;60(123):595-600. PMID: 23665668 DOI: 10.5754/hge12770
- Wu TW, Tabangin M, Kusano R, Ma Y, Ridsdale R, Akinbi H. The utility of serum hepcidin as a biomarker for late-onset neonatal sepsis. *J Pediatr.* 2013;162(1):67-71. PMID: 22796049 DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.06.010
- Michels K, Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. Hepsidin and host defense against infectious diseases. *PLoS Pathog.* 2015;11(8):e1004998. PMID: 26291319 DOI: 10.1371/journal.ppat.1004998
- Michels KR, Zhang Z, Bettina AM, Cagnina RE, Stefanova D, Burdick MD, et al. Hepsidin-mediated iron sequestration protects against bacterial dissemination during pneumonia. *JCI Insight.* 2017;2(6):e92002. PMID: 28352667 DOI: 10.1172/jci.insight.92002
- Houamel D, Ducrot N, Lefebvre T, Daher R, Moulouel B, Sari MA, et al. Hepsidin as a major component of renal antibacterial defenses against uropathogenic escherichia coli. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(3):835-46. PMID: 26293821



- [DOI: 10.1681/ASN.2014101035](https://doi.org/10.1681/ASN.2014101035)
21. Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, Schlesinger LS, Zwillig BS, Lafuse WP. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *J Leukoc Biol.* 2007;**82**(4):934-45. [PMID: 17609338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609338/) [DOI: 10.1189/jlb.0407216](https://doi.org/10.1189/jlb.0407216)
22. Sow FB, Nandakumar S, Velu V, Kellar KL, Schlesinger LS, Amara RR, et al. Mycobacterium tuberculosis components stimulate production of the antimicrobial peptide hepcidin. *Tuberculosis (Edinb).* 2011;**91**(4):314-21. [PMID: 21482189](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21482189/) [DOI: 10.1016/j.tube.2011.03.003](https://doi.org/10.1016/j.tube.2011.03.003)