

## مقایسه غلظت پلاسمائی مس در بیماران مبتلا به بروسلوز با گروه کنترل

دکتر احمد رضا مبین\*، دکتر سیروس جعفری\*\*، دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی\*\*\*، دکتر علی علیپوران\*\*\*\*  
دکتر علی اصغر سعیدی\*\*\*\*، دکتر پیمان عینی\*

دریافت: ۸۶/۹/۱۰، پذیرش: ۸۷/۳/۱۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** در بررسی های انجام شده در نقاط مختلف، گزارش شده است که عناصر کمیاب مانند مس و روی در نحوه عملکرد سیستم ایمنی اثر می گذارند. دیده شده که سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به بروسلوز نیز تغییر می یابد. با توجه به اینکه بروسلوز بیماری آندمیک، شایع و از مشکلات بهداشتی ایران است، با طراحی یک مطالعه، سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به بروسلوز و افراد سالم را با هم مقایسه کردیم.

**روش کار:** یک مطالعه توصیفی- مقطعی جهت بررسی سطح سرمی مس در بیماران دچار بروسلوز و گروه کنترل انجام شد. هشتاد و شش نفر که چهل و سه نفر بیمار (۳۴ مرد و ۹ زن) و چهل و سه نفر افراد سالم بودند، وارد مطالعه شدند. سطح سرمی مس توسط اسپکتروفتومتر جذبی خودکار در بیماران در مقایسه با افراد سالم، اندازه گیری شد. برای تعیین نرمال بودن یا نبودن توزیع متغیرها از آزمون غیر پارامتری کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد.

**نتایج:** میانگین سنی افراد بیمار مبتلا به بروسلوز در مطالعه  $15/10 \pm 40/14$  سال با محدوده سنی ۱۴ تا ۶۰ سال بود. بیشترین علامت بالینی در بیماران تحت مطالعه، درد مفاصل (غیر از کمر درد) بود به طوریکه ۳۷ بیمار (۸۶٪) دچار آن بودند. غلظت سرمی مس در بیماران دچار بروسلوز به شکل مشخصی بیشتر از افراد سالم بود ( $160.84 \pm 54.61$ ,  $101.74 \pm 27.37$   $\mu\text{g/dl}$  respectively) ( $p < 0.001$ ).

**نتیجه نهایی:** غلظت سرمی مس، بطور مشخصی در بیماران دچار بروسلوز در مقایسه با افراد سالم، تغییر میکند لذا توصیه میشود که از غلظت سرمی مس، بعنوان یک مارکر در تشخیص بروسلوز استفاده شود و با توجه به اینکه بدنیا ابتلا، سطح سرمی آن بالا می رود پیشنهاد میشود که مطالعه دیگری طراحی شود که تغییرات سرمی این عنصر قبل و در طی درمان بررسی شود.

**کلید واژه ها:** بروسلوز / پلاسما / مس

### مقدمه:

نسبت Th1/Th2 نشان دهنده حساسیت و یا مقاومت در مقابل عفونت بروسلائی است. سیتوکاین های مترشحه از Th1 باعث مقاومت در برابر بروسلا میشوند، در حالیکه فعال شدن Th2، فرد را مستعد ابتلا به بروسلوز می کند. چندین مطالعه نشان داده اند که پرولیفراسیون سلول های T و تولید سیتوکاین های Th1 در بروسلوز کاهش می یابد (۲). یک علامت مناسب و یک مارکر خوب برای تشخیص

شیوع بروسلوز براساس آمار مرکز کنترل بیماری های وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی از سال ۱۳۷۹ با یک افزایش از ۱۷ در صد هزار نفر به ۳۹ در صد هزار نفر در سال ۱۳۸۵ رسیده و بیشتر در مناطق غربی و شمال غربی کشور شایع است (۱). پاسخ سیستم ایمنی در برابر بروسلا توسط سلول های لنفوسیت T ارایه می شود و تغییر در

\* استادیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان (mobaien@umsha.ac.ir)

\*\* استادیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* دانشیار گروه بیماریهای عفونی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\*\* متخصص بیماریهای عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مشابه در نظر گرفته شدند ضمن آن که با توجه به اهمیت شغل در بیماری بروسلوز گروه ها از نظر شغل نیز همسان شدند و به جز تفاوت کوچکی کاملاً به هم شبیه بودند.

اطلاعات دموگرافیک و سابقه بالینی با استفاده از پرسشنامه جمع آوری شد. از تمام افراد وارد شده به مطالعه یک نمونه خون وریدی ناشتا به میزان ۱۰ سی سی در لوله‌های بدون آنتی‌کواگولان گرفته شد. این نمونه‌ها با سرعت ۲۵۰ دور در دقیقه و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند. نمونه‌های سرمی با Deionised water رقیق و توسط دستگاه اتوماتیک اسپکتوفتومتر سطح پلاسمایی مس توسط کیت آزمایشگاهی RANDOX به روش کالریمتریک اندازه‌گیری شد و نهایتاً ارتباط سطح سرمی مس بین بیماران دچار بروسلوز با گروه کنترل بررسی گردید.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ استفاده شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده عبارت بودند از آزمون غیر پارامتری کولموگروف-اسمیرنوف، آزمون تی استیودنت و در توزیع غیر نرمال، آزمون من ویتنی یو. برای متغیرهای کمی، محدوده تغییرات، میانگین، انحراف معیار و سایر موارد ضروری از P.Value، استخراج گردید. نتایج تمام تحلیل‌ها، دو بار مطابقت داده شد. خطای نوع اول کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### نتایج:

تعداد ۴۳ بیمار و ۴۳ شاهد (گروه کنترل) وارد طرح شدند. تعداد بیمار مرد وارد شده به طرح، ۳۴ نفر (۷۹٪) با میانگین سنی مردان  $38/03 \pm 15/89$  سال و بیمار زن ۹ نفر (۲۱٪) با میانگین سنی،  $48/11 \pm 8/05$  سال بود. در بین افراد گروه کنترل نیز، ۳۴ نفر (۷۹٪) مرد و ۹ نفر (۲۱٪) زن بودند که از نظر سنی تفاوتی با گروه بیمار نداشتند. تمامی افراد گروه کنترل سالم بودند و سابقه بیماری‌ای که سیستم دفاعی بدن آنها را تحت تاثیر قرار داده باشد، نداشتند. بیشترین علامت بالینی در بیماران تحت مطالعه، درد مفاصل (غیر از کمردرد) بود به طوری که ۳۷ بیمار (۸۶٪) دچار آن بودند. شایع‌ترین علایم بالینی در جدول ۱ ارائه شده‌اند.

بیماری‌های عفونی از غیر عفونی، سنجش تغییرات سطح سرمی عناصر کمیاب در بیماران است (۳) اشکالی که وجود دارد این است که، این پارامترها همیشه برای بیماری اختصاصی نیستند و به هر حال می‌بایست از سایر پارامترهای سرمی نیز برای تشخیص دقیق بیماری استفاده نمود (۳).

سیستم ایمنی بدن برای فعال شدن و بلوغ، نیاز به مس دارد. مس، اینترفرون آلفا را کم می‌کند و روی عملکرد سیستم ایمنی تاثیر می‌گذارد (۴). در بیماران مبتلا به سپسیس شاهد افزایش بیان سایتوکاین‌ها هستیم که به نظر می‌رسد اساساً در اثر کاهش اشباع ترانسفرین و افزایش سطح باکتریواستاتیک عناصری مانند مس باشد (۵). در یک بررسی که روی ۲۳ بیمار مبتلا به بروسلوز با ۳۲ فرد سالم جهت مقایسه سطح سرمی مس انجام شد، نتیجه به دست آمده حاکی از آن بود که غلظت مس تحت تاثیر بعضی از ایمونوسایتوکاین‌ها و عناصر دفاعی میزبان در جریان بروسلوز تغییر می‌یابد (۶) افزایش مس سرم همراهی با سروپلاسمین دارد که بوسیله IL1 تحریک می‌شود و از طرفی، افزایش مس سرم وابسته به التهاب است. مارک (Mark) در مطالعه خود روی بیماران مبتلا به بروسلوز گزارش کرد که غلظت مس سرم بصورت مشخصی در بیماران بروسلوزیس در مقایسه با گروه کنترل بالا بود و در کل، غلظت مس در سرم و همه بافتها افزایش داشت (۷).

هدف از انجام این مطالعه اندازه‌گیری سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به بروسلوز در مقایسه با گروه سالم و همچنین بالا بردن دانش کلی در مورد نقش این عنصر در سیستم ایمنی بود.

### روش کار:

این مطالعه به شکل توصیفی - مقطعی در ۴۳ بیمار مبتلا به بروسلوز مراجعه کننده به بیمارستان سینا همدان (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی همدان) و بیمارستان امام خمینی (ره) تهران (درمانگاه یا بستری در بخش عفونی) و ۴۳ داوطلب سالم انجام شد. معیارهای ورود بیماران به مطالعه شامل: تشخیص قطعی بروسلوز براساس یافته‌های بالینی و اپیدمیولوژیک مطابق با بروسلوز و وجود حداقل یکی از معیارهای جدول ۱، همراه با اعلام رضایت شفاهی از سوی بیمار بود. گروه شاهد، بیماری زمینه‌ای نداشته، از افراد بومی بوده و از نظر سن و جنس با بیماران همگن بودند. این دو گروه از نظر متغیرهای سن و جنس

## جدول ۱: شایع ترین علایم بالینی مشاهده شده در

گروه بیماران		
تعداد	درصد	
۳۷	۸۶	درد مفاصل
۳۴	۷۹	تب
۳۳	۷۷	کمردرد
۳۱	۷۲	تعریق
۱۹	۴۴	بی حالی
۱۸	۴۲	کاهش وزن
۱۵	۳۵	سردرد
۶	۱۴	لرز
۲	۵	سرفه
۲	۵	اسپنومگالی
۰	۰	هیپاتومگالی
۰	۰	لنفادنوپاتی
۰	۰	راش

## بحث:

در بررسی های متعدد، گزارش شده است که عناصر کمیاب، روی سیستم دفاعی بدن نقش موثری دارند (۱۰-۸، ۶). از طرفی، نشان داده شده که سطح سرمی مس در این بیماران افزایش دارد (۹).

در مطالعه ما سطح سرمی مس در بیماران دچار بروسولوز بیشتر از افراد سالم بود. چنین اختلافی بین گروه های مبتلا به بیماری های کبدی و افراد بدون بیماری در مطالعه ی ناکایاما (Nakayama) نیز نشان داده شده است به این ترتیب که افراد مبتلا، سطوح بالاتری از مس سرم را دارا می باشند (۳).

این نتیجه مشابه نتیجه ی مطالعه ای است که توسط کالکان و همکاران (Kalkan) بر روی افراد مبتلا به بروسولوز انجام شد و در نهایت به این نتیجه رسید که افزایش مس سرم وابسته به التهاب است و با وجود التهاب، افزایش می یابد (۱۱). عین این نتیجه در مطالعه ی صالح و همکاران (Salih) نیز به دست آمد و آن ها هم نشان دادند که مس سرم در گروه کنترل پایین تر از گروه بیماران است (۱۲). گزارشات دیگر نیز حاکی از این نکته است که سطح سرمی مس در بیماران مبتلا به بروسولوز، بیشتر از افراد عادی است (۱۳، ۳).

در کل، همانطوریکه در مقالات دیگر نیز گزارش شده است، ما نیز دیدیم که عنصر کمیابی مانند مس که روی سیستم دفاعی بدن نقش موثری دارد، در بیماران دچار بروسولوز نیز اهمیت دارد به طوریکه در این بیماران سطح سرمی مس در مقایسه با افراد سالم، افزایش می یابد. در مورد تفسیر این نتیجه، باید گفت که تغییر سطح مس و دیگر عناصر کمیاب با بیماری بروسولوز همراهی دارد ولی نمی توان در مورد این نظر داد که آیا تغییر در این عناصر، عامل خطر برای ابتلا به عفونت است یا این که خود، تحت تأثیر بیماری دچار تغییر می شود. در مقالات متعددی به این مسئله اشاره شده است (۱۵-۱۳، ۱۰، ۸).

از طرفی همان طوری که می دانیم، سطح سرمی آنتی بادی های علیه بروسلا، علیرغم پاسخ بالینی بیمار به درمان، می توانند تا حد اکثر دو سال بالا باقی بمانند. لذا استفاده از این عوامل بعنوان یک مارکر جهت پی گیری بیمار، توصیه نمی شود و عدم کاهش تیترا آنتی بادی های مربوطه، دلیل بر عدم پاسخ به درمان نیست.

تمامی بیماران، سابقه مصرف لبنیات غیر پاستوریزه را داشتند، اما تعداد بیماریانی که سابقه تماس با دام را اظهار می کردند، ۲۶ نفر (۶۰٪) بودند و بقیه (۴۰٪) هیچ گونه سابقه تماس با دام را نداشتند. از نظر شغلی، اکثر بیماران، کشاورز ۲۰ نفر (۴۷٪) بودند و تنها ۷ نفر (۱۶٪) دامدار بودند. از نظر نحوه ی ابتلا به بروسولوز هم تماس با محصولات شیری غیر پاستوریزه و هم تماس با دام در گروه مورد بیشتر بود ( $p < 0.05$ ) به طوری که هیچ یک از افراد گروه شاهد نه سابقه ی مصرف لبنیات غیر پاستوریزه را ذکر کرده بودند و نه با دام سروکار داشتند در حالی که گروه مورد همگی سابقه ی مصرف لبنیات غیر پاستوریزه داشته و اکثریت آنها (بیش از ۶۰ درصد) با دام برخورد داشتند.

مقدار طبیعی مس به استناد کیت مورد استفاده، در مردان  $150-70 \mu\text{g/dl}$  و در زنان  $155-80 \mu\text{g/dl}$  ذکر شده است. جدول ۲ بیانگر وضعیت میانگین مس سرم در دو گروه مورد مطالعه و دو جنس است.

## جدول ۲: وضعیت میانگین سرمی مس در دو گروه به طور کلی

و به تفکیک جنس			
گروه بیماران	گروه کنترل	ارزش P	
میانگین سطح سرمی مس کل بیماران $\mu\text{g/dl}$	$160/84 \pm 54/61$	$101/74 \pm 27/27$	۰/۰۰۱
میانگین سطح سرمی مس مردان $\mu\text{g/dl}$	$154/68 \pm 49/89$	$100/91 \pm 23/15$	۰/۰۰۱
میانگین سطح سرمی مس زنان $\mu\text{g/dl}$	$184/11 \pm 67/97$	$101/22 \pm 18/97$	۰/۰۴۱۱

- chronic uremia. Am J Chin Nutr 1981; 34: 1912-1917.
5. Afzali B, Goldsmith DJA. Intravenous iron therapy in renal failure. J Nephrol 2004; 17: 487- 495
  6. Demirdag K, Ozden M, Kalkan A, Godekmerdan A, Kilic S. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers. FEMS Immunol Med Microbiol 2003; 39(2):149- 53
  7. Mark LF. Trace elements and host Defense. J Nutr 2003; 133: 14435-14475
  8. Dardenne M. Zinc and immune function. Eur J Clin Nutr 2002; 56(3): S20-S23.
  9. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. New Engl J Med 2005; 352: 2325 – 36.
  10. Pinna K, Kelley DS, Taylor PC. King JC. Immune functions are maintained in healthy men with low zinc intake. J Nutr 2002; 132: 2033 – 2036.
  11. Kalkan A, Binçol NK, Bulut V, Duran B. serum copper, zinc and selenium concentrations in brucellosis. Infeksiyon dergisi (Turkish Journal of Infection)2000;14:205- 8
  12. Salih C, Pelin AK, Guzin OK. Serum copper and zinc concentration in patients with brucellosis. J Infect 2005; 50;31-33.
  13. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. J Nutr 2000; 130: 1407S – 1411S.
  14. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. Am J Clin Nutr 1998; 68:447S-463.
  15. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. J Nut 2003; 133: 1485S – 1489S.

### نتیجه نهایی :

در این مطالعه نیز مانند مطالعات دیگر که روی مس انجام شده است، به این نتیجه رسیدیم که مس در بیماران دچار بروسلوز در مقایسه با افراد سالم ، افزایش معنی دار پیدامی کند. لذا شاید بتوان از سطح سرمی مس، بعنوان یک مارکر تشخیصی در ابتلا به بروسلوز ، استفاده کرد. همچنین با توجه به اینکه بدنبال ابتلا ، سطح سرمی آن بالا می رود توصیه میشود که مطالعه دیگری طراحی شود که تغییرات سرمی این عنصر قبل و در طی درمان بررسی شود.

### سپاسگزاری :

از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و همدان که در به انجام رساندن این مطالعه ما را یاری نمودند ، کمال تشکر و سپاس را داریم . در ضمن از دکتر سید حمید هاشمی مدیر گروه عفونی بیمارستان فرشچیان همدان قدردانی و سپاسگزاری میشود.

### منابع :

1. Ministry of Health and Medical Education. Informatics center of contagious disease in Iran. Tehran: CDC, 2006.
2. Galanakis E, Makis A. Bourantas KI. Interleukin-3 and interleukin-4 in childhood brucellosis. Infection 2002; 30: 33- 34.
3. Nakayama A, Fukuda H, Ebara M, Hama-saki H, Nakajima K, Sakurai H. A new diagnostic method for chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma based on serum metallothionein, copper and zinc level. Boil Pharm Bull 2002; 25:426-431
4. Antonio LD, Shalhoub J, and schechre GB. The effects of zinc on cellular immunity in