

## **Correlation between the serum level of IL-17 and rheumatoid arthritis**

**Zamani B<sup>1,2\*</sup>, Moravveji SA<sup>3</sup>, Ehteram H<sup>4</sup>, Shokrani M<sup>5</sup>**

1- Autoimmune Diseases Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Social Determinants of Health Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

4- Department of Pathology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

5- Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received August 27, 2014; Accepted February 19, 2015

### **Abstract:**

**Background:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune inflammatory disease. Interleukin-17 (IL-17) has an important role in the pathogenesis of RA. This study aimed to evaluate the correlation between the serum level of IL-17 and the disease activity.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study, 60 patients fulfilled the American college of rheumatology criteria for RA were recruited. Demographic data of patients including age, gender, and disease duration were recorded and then the serum was taken and analyzed for IL-17 level. The disease activity score (DAS28-ESR) was calculated for all patients and the scores lower than 2.6 were considered as inactive; 2.6 to 3.1 as mild, 3.2 to 5 as moderate and higher than 5 were considered as the severely active.

**Results:** Of 60 patients studied, 23 cases had controlled RA with mean disease duration of 75.37 months and mean IL-17 serum level of  $144.81 \pm 47.83$  ng/l and 37 cases had active RA with mean disease duration of 101.78 months and the mean serum level of  $237 \pm 93.8$  ng/l. There was a significant correlation between the serum IL-17 level and disease activity ( $P < 0.001$ ) as well as between the serum level of IL-17 and numbers of inflamed and tender joints, the ESR and visual analogue scale. In patients with active RA, the level of serum IL-17 was significantly higher in severe as compared to mild and moderate activity disease.

**Conclusion:** There is a correlation between the serum level of IL-17 and disease activity score. Therefore, the IL-17 level is an indicator of the disease activity and severity of RA and can be used in follow-up of the disease.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Serum IL-17, Disease activity score (DAS28-ESR)

\* Corresponding Author.

Email: Batol\_zamani2007@yahoo.com

Tel: 0098 31 555 40026

Fax: 0098 31 555 48900

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, April, 2015; Vol. 19, No 1, Pages 47-53

Please cite this article as: Zamani B, Moravveji SA, Ehteram H, Shokrani M. Correlation between the serum level of IL-17 and rheumatoid arthritis. Feyz 2015; 19(1): 47-53.

# بررسی ارتباط سطح سرمی اینترلوکین ۱۷ با فعالیت بیماری آرتربیت روماتوئید

بنول زمانی<sup>۱\*</sup>، سید علیرضا مروجی<sup>۲</sup>، حسن احترام<sup>۳</sup>، مرجانه شکرانی<sup>۴</sup>

خلاصه:

سابقه هدف: آرتربیت روماتوئید (RA) یک بیماری مزمن التهابی و خودایمن است و اینترلوکین ۱۷ (IL-17) در پاتوژن این بیماری نقش مهمی دارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط سطح سرمی IL-17 و فعالیت بیماری RA صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی ۶۰ بیمار مبتلا به RA با تشخیص بر اساس معیارهای انجمن روماتولوژیک آمریکا بعد از کسب رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. اطلاعات دموگرافیک آنان شامل سن، جنس، و طول مدت بیماری در پرسشنامه ثبت شد و سپس یک نمونه سرمی برای ارزیابی سطح سرمی IL-17 تهیه گردید. فعالیت بیماری با DAS28-ESR سنجیده شد و نمره کمتر از ۲/۶ غیر فعال، نمره ۲/۶ تا ۳/۱ فعال خفیف، از ۲/۳ تا ۵ متواتر و بالاتر از ۵ فعال شدید تلقی شد.

نتایج: از ۶۰ بیمار مورد مطالعه ۲۳ نفر بیماری غیر فعال با میانگین طول مدت بیماری ۷۵/۳۷ ماه و میانگین سرمی ng/l IL-17 ۱۴۴/۸۱±۴۷/۳۸ داشتند و در ۳۷ نفر بیماری فعال بود و میانگین طول مدت بیماری ۱۰۱/۷۸ ماه و میانگین سرمی ng/l ۲۳۷±۹۳/۸ بود. ارتباط سطح سرمی IL-17 با فعالیت بیماری معنی دار بود ( $P<0.001$ ). بین تعداد مفاصل ملتهب و دردناک، ESR و مقیاس آنالوگ چشمی درد با سطح IL-17 ارتباط معنی دار وجود داشت. در گروه فعال در بیماران شدیدتر، سطح IL-17 بالاتر از بیماران با شدت خفیف و متواتر بود.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه بین سطح سرمی IL-17 و فعالیت بیماری RA ارتباط وجود دارد و سطح آن نشان دهنده میزان فعالیت بیماری است و می‌توان از آن برای پیگیری فعالیت بیماری استفاده کرد.

واژگان کلیدی: آرتربیت روماتوئید، سطح سرمی IL-17، نمره فعالیت بیماری (DAS28)

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۱، فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۴، صفحات ۵۳-۴۷

## مقدمه

شواهد نشان می‌دهند که لنفوسيت‌های T بهخصوص سلول‌های TH-17 نقشی اساسی در تولید التهاب در بیماری‌های خودایمنی ایفا می‌کنند. سلول‌های TH-17 باعث تحریک تولید IL-1 و TNF-α از ماکروفازهای انسانی، ترشح IL-6 و IL-8 از فیروblast‌های سینوویوم و تحریک غضروف برای تولید متالوبروتینیازها می‌شود [۱]. یکی از مهمترین واسطه‌های عملکردی لنفوسيت‌های TH-17 اینترلوکین ۱۷ می‌باشد [۲-۶]. اینترلوکین ۱۷ یک سایتوکاین پیش‌التهابی مهم و یک القاکننده قوی برای تولید بقیه سایتوکاین‌های التهابی از جمله TNF-α، IL-6، IL-1B، IL-8 و G-CSF در سطوح مختلف اپی‌تیالیا، اندوتیال و سلول‌های فیروblast می‌باشد [۷-۱۰]. در سال‌های اخیر همولوگ‌های متعددی شامل انواع IL-17، IL-17C، IL-17D، IL-17E و IL-17F برای شناسایی شده که حدود ۲۰-۵۰ درصد به هم شباخت دارند و در بافت‌های مختلف بدن یافت می‌شوند [۱۱-۱۳]. سطوح افزایش یافته IL-17 با شرایط متعددی از جمله التهاب راه‌های هوایی، آرتربیت روماتوئید، آبسه‌های داخل صفاق، چسبندگی‌ها، بیماری‌های التهابی روده، پس زدن پیوند آلوگرافت، پسوریازیس، سرطان و مولتیپل اسکلروزیس در ارتباط است [۱۴]. مطالعات نشان می‌دهند IL-17 در پاتوژن آرتربیت روماتوئید نقش دارد [۱۵-۱۷] و Chabaud همکارانش گزارش کرده‌اند که IL-17 تولید شده از کشت غشای

بیماری روماتوئید آرتربیت (RA) یک بیماری مزمن سیستمیک با التهاب مزمن سینوویوم مفاصل بزرگ و کوچک و آسیب غضروف و مفصل می‌باشد و ۱ درصد افراد را در تمام دنیا درگیر کرده و منجر به کاهش طول عمر و ناتوانی مزمن می‌شود [۱]. التهاب و هیپرتروفی سینوویوم فرایند شایع در آرتربیت روماتوئید است. علت بیماری ناشناخته است، اما اختلالات ایمونولوژیک در پاتوژن بیماری دخالت دارد. در بافت سینوویوم مفصل تجمع سلول‌های لنفوسيت B و T، ماکروفاز و مونوسیت مشاهده می‌شود [۲]. سلول‌های لنفوسيت T و سایتوکاین‌ها در لوکالیزه و فعال کردن ماکروفاز، مونوسیت، سلول‌های اندوتیال و فیروblast و نیز در تشدید پاسخ التهابی موثر می‌باشد [۳].

<sup>۱</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های اتوایمیون، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۳</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۵</sup> پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

\* دانشیار نویسنده مسئول؛

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب روندی، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۳۱۵۵۵۴۰۰-۰۲۶؛ دوچرخه: ۰۳۱۵۵۵۴۸۹۰۰-

پست الکترونیک: Batol\_zamani2007@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۳۰؛ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۱۱/۳۰

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به آرتربیت روماتوئید که طبق معیارهای انجمن روماتولوژی آمریکا برای آنها تشخیص گذاشته شده بود، به صورت سرشماری و پس از کسب رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی وارد مطالعه شدند. بیماران با آرتربیت روماتوئید که هم‌زمان بیماری روماتولوژیک دیگر داشتند، از مطالعه خارج شدند. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس و طول مدت بیماری در پرسشنامه ثبت شد. برای تعیین فعالیت بیماری از مقیاس DAS28- ESR استفاده شد. برای محاسبه این مقیاس یکسری از متغیرها در بیماران بررسی شد که شامل ۲۸ مفصل متورم و ۲۸ مفصل دردناک بود؛ مفاصل مورد بررسی شامل ۲ شانه، ۲ آرنج، ۲ مج دست، ۱۰ مفصل متاکاپوفارنژیال، ۱۰ مفصل پروگزیمال ایترفالانژیال و ۲ مفصل زانو بود که توسط یک روماتولوژیست منفرد معاینه شده و درگیری آنها شامل حساسیت در لمس و تورم مشخص و گزارش شد. موارد دیگر شامل سرعت رسوب گلوبول قرمز و سلامت عمومی بیمار (GH) بود که برآورده گلوبال شدت درد بیمار بر اساس آنالوگ چشمی درد صد میلی- متری (Visual Analogue Scale) بود. سپس با استفاده از این اطلاعات و بر اساس فرمول زیر میزان Score فعالیت بیماری آرتربیت روماتوئید محاسبه شد.

$$\text{DAS28} = 0.56 \times \text{sort}(\text{tender28}) + 0.28 \times \text{sort}(\text{swollen28}) + 0.70 \times \text{In}(\text{ESR}) + 0.014 \times \text{GH}$$

غیرفعال، از نمره ۲/۶ تا ۳/۱ بیماری با فعالیت خفیف، از ۳/۲ تا ۵ با فعالیت متوسط و نمره بالای ۵ بیماری با فعالیت شدید در نظر گرفته شد. سپس، بیماران بر اساس نمره فعالیت بیماری به دو گروه با بیماری فعال و غیرفعال تقسیم شدند. از تمام بیماران ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی گرفته شد و برای اندازه‌گیری سطح سرمی IL-17 و ESR ارسال شد. سطح IL-17 با کیت Chem Enzyme تولید شرکت Glory science و ساخت کشور آمریکا اندازه‌گیری شد و به صورت  $1\text{ ng/l}$  گزارش شد. در نهایت، اطلاعات وارد نرم افزار SPSS نسخه‌ی ۱۶ شد. نتایج با استفاده از آمار توصیفی و هم‌چنین آزمون‌های مجدور کای و  $\chi^2$  و محاسبه ضریب همبستگی اسپیرمن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج به صورت فراوانی مطلق و نسبی برای متغیرهای کیفی و SD  $\bar{X} \pm \text{SD}$  برای متغیرهای کمی گزارش شد و  $P$  کمتر از  $<0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج

این مطالعه بر روی ۶۰ بیمار آرتربیت روماتوئید شامل ۵۰ زن (۸۳/۳ درصد) و ۱۰ مرد (۱۶/۷ درصد) صورت گرفت. بر

سینویال در افراد مبتلا به روماتوئید آرتربیت بیشتر از گروه کنترل و افراد با استئوآرتربیت است [۲۰]. سلول‌های TH-17-IL-17 تولید کننده TNF-α و IL-17 در سینویوم افراد با آرتربیت روماتوئید یافت می‌شود [۱۲]. سطح بالای IL-17 و COX-2 در سینویوم افراد RA پیش-گویی کننده آسیب پیش‌روندۀ مفصل هستند [۲۲-۲۴]. IL-17 روی استئوبلاست‌ها اثر کرده و سنتز PGE2 را از مسیر Osteoclastic differentiation factor را و هم‌چنین بیان ژن در استئوبلاست‌ها تحریک می‌کند و در نتیجه‌ی این فرایند پیش-سازهای استئوکلاست به استئوکلاست‌های بالغ تبدیل می‌شوند. بنابراین IL-17 در تخریب استخوان در بیماران آرتربیت روماتوئید موثر می‌باشد. آنتی‌بادی ضد ایترلوکین ۱۷ از تشکیل استئوکلاست‌ها در افراد با آرتربیت روماتوئید جلوگیری می‌کند [۲۵]. ارتباط قوی بین سطح سرمی ایترلوکین ۱۷ و بعضی بیماری‌های سیستمیک نشان داده شده است [۲۶]. هم‌چنین در یک مطالعه که بر روی ۳۰ فرد مبتلا به RA انجام شده سطح سرمی ایترلوکین ۱۷ در این بیماران با شدت بیماری رابطه مستقیم داشته است [۴]. بر اساس یافته‌های یک مطالعه دیگر میزان سلول‌های Th ۱- و سطح ایترلوکین ۱۷ ارتباط قوی با فعالیت بیماری در شروع و در پیشرفت بیماری RA و پسوريازيس آرتربیت داشته و در افراد درمان شده میزان این ایترلوکین به میزان افراد کنترل می‌رسد [۲۷]. در مطالعه Rosu و همکاران در مراحل اولیه بیماری RA ارتباط سطح IL-17 سرم و مایع مفصل با فعالیت بیماری بررسی شده است و در افراد با RA ارتباط قوی بین سطح سرمی و مایع مفصل IL-17 با CRP، ESR، RF و CCP وجود داشته است. هم‌چنین بین بادی و با میزان نمره DAS-28 وجود داشته است. هم‌چنین بین سطح سرمی و مایع مفصل IL-17A ارتباط وجود داشته است [۲۸]. با توجه به این که در بیماران آرتربیت روماتوئید فعالیت بیماری در پیگیری درمان بیماران و پایش درمان اهمیت فراوان دارد و محاسبه فعالیت بیماری با مقیاس DAS-28 زمان‌بر است و مارکرهای بیوشیمی که قابل اندازه‌گیری به صورت کمی و تکرار پذیر، کمک کننده‌تر هستند و با توجه به اینکه مطالعات در زمینه ارتباط بین سطح IL-17 با میزان فعالیت بیماری آرتربیت روماتوئید در تعداد محدود انجام شده بود و در شهر کاشان نیز این مطالعه انجام نشده بود، بر آن شدیدم تا این مطالعه را در بیماران تحت نظر خود انجام دهیم تا تائیدی بر سودمند بودن این فاکتور در جهت مشخص نمودن شدت فعالیت بیماری و آسیب مفاصل و به کارگیری آن برای بررسی فعالیت بیمار و پیگیری درمان بیماران باشد.

هم‌چنین، ضریب همبستگی اسپیرمن بین سطح IL-17 سرم بیماران با شدت فعالیت بیماری بر اساس میزان نمره معیار DAS28 برای بیماران برابر با  $0.571$  و بدست آمد ( $P < 0.001$ ). در این مطالعه بیماران در گروه فعال بر اساس نمره DAS28 به سه زیر گروه شدت خفیف بیماری ( $2/6-3/1$ )، متوسط ( $2/6-5$ ) و شدید ( $5/6-7$ ) تقسیم شدند که شدت بیماری در ۲ نفر از این افراد خفیف، در ۸ نفر متوسط و در ۲۳ نفر شدید بود و در جدول شماره ۴ مقادیر سطح سرمی IL-17 آنها دیده می‌شود. با توجه به تعداد کم افراد در دو گروه خفیف و متوسط و بهمنظور مقایسه آماری، این دو گروه در یکدیگر ادغام شدند و در نتیجه بیماران گروه فعال در دو دسته  $5$  مورد بررسی و آنالیز قرار گرفتند که گروه اول شامل  $10$  نفر بیمار با متوسط سطح سرمی IL-17 در حد  $227/98 \pm 71/33$  و گروه دوم شامل  $23$  بیمار با میانگین  $241/51 \pm 102/29$  بودند که تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی IL-17 در ۲ شدت فوق در گروه فعال دیده نشد ( $P = 0.7$ ).

اساس محاسبه میزان نمره DAS28-ESR ۲۷ نفر از بیماران در گروه غیرفعال و  $33$  نفر در گروه فعال قرار گرفتند. دو گروه از نظر جنس، سن، طول مدت بیماری و هم‌چنین طول دوره‌ی درمان اختلاف آماری معنی‌داری با یکدیگر نداشتند ( $P = 0.82$ ) (جدول شماره ۱). رژیم درمانی غالب در هر دو گروه شامل ترکیب پرده‌نیزولون، هیدروکسی کلروکین و متوتروکسات بود که شامل  $59/3$  درصد در گروه غیرفعال و  $72/7$  درصد در گروه فعال بود. تعداد مفاصل دردناک و ملتهب و میزان ESR و VAS در دو گروه به‌طرز معنی‌داری متفاوت بود (جدول شماره ۲). میانگین IL-17 در گروه فعال  $237/41 \pm 93/08$  نانوگرم در لیتر و در گروه غیرفعال  $144/81 \pm 47/83$  نانوگرم در لیتر بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار بود ( $P < 0.001$ ). سطح سرمی IL-17 با سن بیماران، طول مدت بیماری و طول مدت و نوع درمان داروئی ارتباط معنی‌داری نداشت، اما با تعداد مفاصل ملتهب و دردناک در لمس و نیز میزان ESR و VAS ارتباط معنی‌دار دیده شد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۱- مقایسه مشخصات دموگرافیک در دو گروه مورد مطالعه

متغیر	فعالیت بیماری	تعداد	میانگین	انحراف معیار	P
سن	خاموش	۲۷	۵۱/۱۸	۱۱/۴۸	$0.899$
	فعال	۳۳	۵۰/۷۵	۱۴/۰۳	
طول مدت بیماری	خاموش	۲۷	۷۵/۳۷	۵۳/۱۴	$0.116$
	فعال	۳۳	۱۰۱/۷۸	۷۴/۷۲	
طول مدت درمان	خاموش	۲۷	۶۸/۷۰	۵۴/۸۶	$0.195$
	فعال	۳۳	۹۱/۳۹	۷۴/۹۴	

جدول شماره ۲- مقایسه پارامترهای DAS28 در بیماران مورد مطالعه

متغیر	فعالیت بیماری	میانگین	انحراف معیار	P
تعداد مفاصل ملتهب	خاموش	۰/۷۴	۰/۸۷	$<0.001$
	فعال	۵/۵۷	۲/۷۹	
تعداد مفاصل دردناک	خاموش	۰/۹۲	۰/۹۱	$<0.001$
	فعال	۵/۹۳	۳/۰۱	
ESR	خاموش	۶/۰۷	۲/۷۳	$<0.001$
	فعال	۳۶/۳۳	۲۰/۷۷	
VAS	خاموش	۶/۸۵	۴/۶۳	$<0.001$
	فعال	۲۳/۰۵	۲۳/۰۵	

جدول شماره ۳- ضریب همبستگی اسپیرمن بین سطح IL-17 سرم با مشخصات دموگرافیک و پارامترهای DAS28 در بیماران مورد مطالعه

DAS28	VAS	ESR	مفاصل دردناک	مفاصل ملتهب در لمس	مفاصل ملتهب	مفاصل درمان	طول مدت درمان	سن بیماری	ضریب همبستگی	P
$0.517$	$0.571$	$0.483$	$0/50$	$0/497$	$-0/34$	$-0/29$	$-0/76$			
$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0/01$	$<0/01$	$<0/01$	$0/794$	$0/828$	$0/565$		

جدول شماره ۴- مقایسه سطح سرمی IL-17 در شدت‌های مختلف بیماران گروه فعال بر اساس DAS28-ESR

شدت بیماری بر اساس (DAS28-ESR)	تعداد	$\bar{X} \pm SD$	حداکثر میزان	حداقل میزان	IL-17
خفیف (۲/۶ تا ۳/۱)	۲	۲۵۰/۵±۲۰/۵	۲۶۵/۰۰	۲۳۶/۰۰	
متوسط (۳/۲ تا ۵)	۸	۲۲۲/۳۶±۷۹/۳۷	۴۰۳/۳۹	۱۳۹/۰۰	
شدید (بیشتر از ۵)	۲۳	۲۴۱/۵۱±۱۰۲/۲۹	۵۸۰/۰۰	۱۴۲/۱۱	

هم خوانی ندارد [۳۱]. در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سطح IL-17 و سن بیماران مشاهده نشد که با یافته‌های حاصل از مطالعه Metawi مطابقت داشت [۴]. حداقل مدت زمان بیماری در Metawi این مطالعه ۳ ماه و حداکثر آن ۲۵ سال بود. در مطالعه‌ی Metawi نیز رابطه معنی‌داری گزارش نشد ( $P=0.92$ ) [۴]، ولی در مطالعه‌ی Raza و همکاران ارتباط منفی معنی‌داری بین این دو دیده شد ( $P=0.02$ ) [۲۹]. این تفاوت احتمالاً به این علت می‌باشد که در مطالعه‌ی اخیر بیماران با طول دوره‌ی درمان کمتر از یک سال که تحت هیچ‌گونه درمان دارویی قرار نگرفته بودند نیز وارد مطالعه شده‌اند. در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-17 با تعداد مفاصل ملتهب ( $P=0.001$ ) و تعداد مفاصل دردناک در LMS ( $P=0.05$ ) یافت شد که با نتایج بدست آمده با مطالعه‌ی Metawi و همکاران مطابقت داشت [۴]. در این مطالعه ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-17 با میزان ESR بدست آمد. در مطالعه‌ی Rosu و همکاران نیز نتیجه‌ی مشابه یافت شد ( $P<0.001$ ,  $rs=0.651$ ) [۲۸] که این یافته با نتایج بدست آمده از مطالعات Metawi و همکاران [۴] و Hitchon و همکاران [۲۲] هم خوانی نداشت. در این مطالعه VAS ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-17 و میزان GH بر اساس مشاهده شد که با یافته‌های حاصل از مطالعه Metawi و همکاران هم خوانی نداشت [۴]. بیماران از لحاظ فعالیت بیماری و بر اساس معیار DAS28-ESR به چهار گروه تقسیم شدند: گروه با بیماری غیرفعال، با شدت خفیف، شدت متوسط و شدید. در مطالعه Metawi و همکاران ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-17 و میزان DAS28-ESR در گروه‌ها یافت شد. در این مطالعه نیز نتیجه‌ی معنی‌دار مشابه به دست آمد [۴].

### نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر بین سطح سرمی IL-17 با فعالیت بیماری RA ارتباط معنی‌داری وجود دارد که می‌تواند سطح سرمی این ایترلوکین را به عنوان فاکتوری جهت پیش‌بینی میزان شدت بیماری مطرح کند و در پیگیری بیماران مبتلا با آرتربیت روماتوئید مورد استفاده قرار گیرد.

### بحث

بیماری آرتربیت روماتوئید یک بیماری التهابی خود ایمنی است که باعث ایجاد سینوویت مداوم، درد، تخریب مفاصل و ناتوانی در عملکرد می‌شود. با تشخیص زودهنگام و درمان زودرس بیماری می‌توان از تخریب غیر قابل بازگشت مفاصل جلوگیری کرد. سایتوکاین‌های مختلف نقش مهمی در پاتوژنیز این بیماری ایفا می‌کنند. IL-17 که توسط لنفوцит‌های Th17 تولید می‌شود، یکی از این واسطه‌های التهابی مهم در روند بیماری است. مطالعات بسیاری نشان می‌دهد که سطح این فاکتور در مایع سینوویال و سرم افراد مبتلا افزایش می‌یابد [۲۶، ۲۸، ۲۴-۲۶]. در مطالعه‌ی Melis و همکاران که در سال ۲۰۰۹ در بلژیک صورت گرفت، سطح ایتر لوکین IL-17 در ۲۲ بیمار مبتلا به RA از گروه کنترل بیشتر بوده است [۳۰]. در مطالعه‌ی Hitchon و همکاران نیز سطح IL-17 در ۴۱ بیمار مبتلا به RA نسبت به ۲۱ فرد در گروه کنترل به طور قابل ملاحظه‌ای بالاتر بوده است [۲۳]. همچنین، در یک مطالعه دیگر سطح سرمی ایترلوکین ۱۷ در بیماران با آرتربیت روماتوئید نسبت به گروه کنترل بالاتر بود [۴]. در مطالعه حاضر ارتباط بین سطح سرمی IL-17 در بیماران مبتلا به بیماری آرتربیت روماتوئید با میزان فعالیت این بیماری بر اساس معیار DAS28-ESR سنجیده شد. سطح IL-17 به طور قابل ملاحظه‌ای با نمره DAS28-ESR در ارتباط بود. در مطالعه‌ی Metawi و همکاران نیز میزان این سیتوکین با شدت بیماری بر اساس معیار DAS28-ESR رابطه مستقیم و معنی‌دار داشت [۴] که با نتایج مطالعه‌ی ما مطابقت دارد. در مطالعه‌ی Leipe و همکاران در ۲۱ بیمار با RA استقرار یافته و سابقه‌ی درمان با داروهای ایمونوساپریسو، سطح IL-17 در ۱۴ بیمار که معیار DAS28-ESR کمتر از ۲/۶ داشتند، نسبت به ۷ بیمار با معیار DAS28-ESR بیشتر از ۳/۲ کاهش قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌داد که نشان‌دهنده ارتباط مشخص بین سطح IL-17 و سلول‌های Th17 با شدت بیماری می‌باشد [۲۷]. در مطالعه Rosu و همکاران نیز ارتباط معنی‌دار بین سطح IL-17 و معیار ESR-ESR گزارش شد [۲۸] از طرف دیگر در مطالعه Yamada DAS28 ارتباط معنی‌داری بین این دو یافت نشد که با یافته‌های این مطالعه

است در این جا تشکر و قدردانی از آن معاونت و پرسنل محترم  
به عمل آید.

### References:

- [1] Arner EC, Pratta MA. Independent effects of Interlukine-1on proteoglycan breakdown. Proteoglycan synthesis and prostaglandin E2 release from cartilage in organ culture. *Arthritis Rheum* 1989; 32(3): 288-97.
- [2] Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of Interlukine -1 and Tumor necrosis factor  $\alpha$  in Rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 151-60.
- [3] Van de loo FA, Costen LA, Van lent PL, Arntz OJ, Van den BWB. Role of interleukin-1, tumor necrosis, and Interlukine-6 in cartilage proteoglycan metabolism and destruction: Effect of in situ blocking in murine antigen- and zymosan-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(2): 164-72.
- [4] Metawi SA, Abbas D, Kamal MM, Ibrahim MK. Serum and synovial fluid levels of interleukin-17 in correlation with disease activity in patients with RA. *Clin Rheumatol* 2011; 30(9): 1201-7.
- [5] Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(4): 595-7.
- [6] Chizzolini C, Chicheportiche R, Burger D, Dayer JM. Human Th1 cells preferentially induce interleukin (IL)-1beta while Th2 cells induce IL-1 receptor antagonist production upon cell/Cell contact with monocytes. *Eur J Immunol* 1997; 27(1): 171-7.
- [7] Chomarat P, Rissoan MC, Pin JJ, Banchereau J, Miossec P. Contribution of IL-1, CD 14, CD 13 in the increased IL-6 production during monocyte synoviocyte interactions. *J Immunol* 1995; 155(7): 3645-52.
- [8] Lader CS, Flanagan AM. Prostaglandin E2, interleukin-1a, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , increase human osteoblast formation and bone resorption *in vitro*. *Endocrinology* 1998; 139(7): 3157-64.
- [9] Horwood NJ, Kartsogiannis V, Quinn JM, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT. Activated T lymphocytes support osteoclast formation *in vitro*. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265(1): 144-50.
- [10] Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995; 155(12): 5483-6.
- [12] Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71(1):1-8.
- [13] Hymowitz SG, filvaroff EH, Yin JP, Lee J, Cai L, Risser P, et al. IL-17s adopt a cysteine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F and implications for receptor binding. *EMBO J* 2001; 20: 5332-41.
- [14] Li H, Chen J, Huang A, Stinson J, Heldens S, Foster J, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(2): 773-8.
- [15] Shi Y, Ullrich SJ, Zhang J, Connolly K, Grzegorzewski KJ, Barber MC, et al. A novel cytokine receptor-ligand pair. Identification, molecular characterization and in vivo immunomodulatory activity. *J Biol Chem* 2000; 275(25): 19167-76.
- [16] Lee J, HO WH, Maruoka M, Corpuz RT, Baldwin DT, Foster JS, et al. IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1. *J Biol Chem* 2001; 276(2): 1660-4.
- [17] Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R. IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002; 169(2): 642-6.
- [18] Starnes T, Robertson MJ, Sledge G, KELICH S, Nakshatri H, Broxmeyer HE, et al. IL-17F, a novel cytokine selectively expressed in activated Tcells and monocytes, regulates angiogenesis and endothelial cell cytokine production. *J Immunol* 2001; 167(8): 4137-40.
- [19] Witowski J, Ksiazek K, Jörres A. Interleukin-17: A mediator of inflammatory responses. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(5): 567-79.
- [20] Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: a Tcell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999; 42(5): 963-70.
- [21] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1345-52.
- [22] Ziolkowska M, Koc A, Luszczkiewicz G, Ksiezopolska-Pietrzak K, Klimczak E, Chwalinska-Sadowska H, et al. High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. *J Immunol* 2000; 164(5): 2832-8.

### تشکر و قدردانی

این پایاننامه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان و با شماره طرح ۹۲۵۸ انجام شده که لازم

- [23] Hitchon CA, Alex P, Erdile LB, Frank MB, Dozmorov I, Tang Y, et al. A distinct multicytokine profile associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(12): 2336-46.
- [24] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1345-52.
- [25] Lubberts E, Van Den BL, Oppers-Walgren B, Schwarzenberger P, Coene-De Roo CJ, Kolls JK. IL-17 promotes bone erosion in murine collagen induced arthritis through loss of the receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol* 2003; 170: 2655-62.
- [26] Oh JY, Kim MK, Choi HJ, Kang EJ, Lee HJ, Wee WR, et al. Investigating the Relationship between Serum Interleukin-17 Levels and Systemic Immune-Mediated Disease in Patients with Dry Eye Syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(2): 73-6.
- [27] Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, et al. Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheumatism* 2010; 62(10): 2876-85.
- [28] Roșu A, Mărgăritescu C, Stepan A, Mușetescu A, Ene M. IL-17 patterns in synovium, serum and synovial fluid from treatment-naïve, early rheumatoid arthritis patients. *Rom J Morphol Embryol* 2012; 53(1):73-80.
- [29] Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee C-Y, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4): 784-95.
- [30] Melis L, Vandooren B, Kruithof E, Jacques P, De Vos M, Mielants H, et al. Systemic levels of IL-23 are strongly associated with disease activity in rheumatoid arthritis but not spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(3): 618-23.
- [31] Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi JI, Kaibara N, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1299-304.