مقاله پژوهشی

مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال بیست و هفتم/شماره ۱۰۱/دی ۱۳۸۸

تعیین رابطه‌ی سطح سرمی sFAS/Apo-1(CD95) با درگیری فعال اعضای حیاتی در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک

دکتر مریم صاحباری[*]، دکتر محمد رضا هاتف فرد[**]، دکتر زهرا رضائی یزدی[**]، دکتر محمود محمودی[***]، دکتر مسعود ثقفی[**]، دکتر مهناز عباسی[****]

[*] استادیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

[**] دانشیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران .

[***] استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

[****] استادیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۰/۱۸

تاریخ پذیرش: ۸۸/۱/۳

چکیده

مقدمه: مولکول FAS محلول (sFAS) یک نشانگر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که حاصل رهایی فرم محلول مولکول FAS، رسپتور ایجادگر مرگ سلولی از مسیر تومور نکروز فاکتور (TNF)، در سرم می‌باشد. دلایل محکمی در مورد نقش آپوپتوز از مسیر FAS در لوپوس وجود دارد و چون سنجش sFAS راه مورد قبولی برای ارزیابی فعالیت این مسیر است، در این مطالعه به بررسی رابطه‌ی بین ابتلای فعال ارگان‌های اساسی کلیه، قلب و سیستم اعصاب مرکزی با این نشانگر سرمی پرداختیم.

روش‌ها: تعداد ۱۱۴ بیمار مبتلا به لوپوس در فازهای مختلف فعالیت بیماری، بر حسب معیار SLEDAI2K (یکی از اندکس‌های معتبر سنجش فعالیت بیماری لوپوس) و ۵۰ نفر شاهد سالم هم‌جنس و هم‌سن مورد بررسی قرار گرفتند؛ سرم خون این افراد جدا و در یخچال ۷۰- درجه نگهداری شد و بعد به طور همزمان تمام نمونه‌ها از لحاظ sFAS، سطوح کمپلمان و anti-dsDNA آزمایش گردید. نتایج با نرم‌افزار آماری $SPSS_{15}$ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: بین میزان سرمی sFAS در دو گروه شاهد و بیمار اختلاف معنی‌دار وجود داشت (P = ۰/۰۰۱). همبستگی معنی‌داری بین میزان sFAS و فعالیت بیماری بر حسب SLEDAI به دست آمد (r = ۰/۴۹، P = ۰/۰۰۱). بین میزان sFAS با درگیری کلیوی به صورت افزایش دفع پروتئین بیش از نیم گرم در ادرار ۲۴ ساعته (P = ۰/۰۴) و نیز درگیری فعال سیستم اعصاب مرکزی رابطه‌ی معنی‌دار به دست آمد (P = ۰/۰۰۶) و رابطه‌ی بین ابتلای قلبی و میزان sFAS بسیار نزدیک به معنی‌دار بود (P = ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: بین افزایش میزان sFAS در سرم بیماران مبتلا به لوپوس و ابتلای سیستم اعصاب مرکزی و دفع پروتئین در ادرار ارتباط معنی‌دار وجود دارد.

واژگان کلیدی: **لوپوس اریتماتوس سیستمیک، سیستم اعصاب مرکزی، sFAS(Apo-1) CD95، پروتئینوری، بیماری قلبی.**

تعداد صفحات: ۱۲

تعداد جدول‌ها: –

تعداد نمودارها: ۲

تعداد منابع: ۲۸

آدرس نویسنده مسؤول: دکتر مریم صاحباری، استادیار روماتولوژی، مرکز تحقیقات بیماری‌های روماتیسمی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
E-mail: sahebarim@mums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

لوپوس اریتماتوس سیستمیک یک بیماری خود ایمن است که با تولید آنتی‌بادی علیه اجزای هسته‌ی سلولی مشخص می‌شود. این بیماری اغلب خانم‌های در سنین باروری و شیردهی را مبتلا می‌کند و با آسیب به ارگان‌های حیاتی مانند کلیه، قلب و سیستم اعصاب مرکزی و محیطی باعث ناتوانی و مرگ و میر می‌شود. علت دقیق ایجاد این بیماری ناشناخته است اما در مورد عوامل مؤثر در وقوع بیماری مطالعات زیادی در دست انجام است و نتایج و فرضیه‌های متعددی شکل گرفته است؛ از جمله فرضیات مهم در این زمینه‌ی بر هم خوردن تعادل در مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی یا آپوپتوز سلول‌های سیستم ایمنی بیماران مبتلا به لوپوس می‌باشد (۱).

مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی در حالت طبیعی باعث می‌شود تا اجزای داخلی سلول‌های مرده به صورت حباب‌هایی بر سطح سلول ظاهر شده، توسط سلول‌های ماکروفاژ، بدون تحریک سیستم ایمنی برداشت شوند. بنابراین آپوپتوز یکی از مکانیسم‌های مهم اولیه در کنترل و انتخاب منفی سلول‌های مؤثر در پاسخ ایمنی می‌باشد و منجر به حفظ تعادل ایمنی و حذف انتخابی لنفوسیت‌های T فعال می‌شود. تداخل عمل مولکول FAS و لیگاند آن FASL، یک روش اولیه‌ی شروع آپوپتوز در لنفوسیت T فعال است. مشاهدات نشان داده است که نقص در مسیر FAS/FASL منجر به ایجاد بیماری خود ایمن در انسان و مدل‌های حیوانی می‌شود (۳-۲). افزایش آپوپتوز سلول‌هایی مانند کراتوسیت‌ها در اثر اشعه‌ی ماورای بنفش خورشید و افزایش بیان اجزای آپوپتوز سلولی در خون بیماران، که بیش از توان برداشت سلول‌های ماکروفاژ و مونوسیت می‌باشد و باعث تحریک سیستم ایمنی می‌شود، یک تئوری مطرح در این زمینه است (۶-۴)؛ اما آن چه هنوز مورد بحث و بررسی است تغییرات آپوپتوز سلول‌های خود ایمن مانند لنفوسیت‌های T و B، ماکروفاژها و مونوسیت‌ها می‌باشد. گروهی از محققین معتقدند که مرگ این سلول‌ها در جریان بیماری به دلایلی افزایش می‌یابد؛ بروز یک واکنش دفاعی برای حذف سلول‌های خود ایمن و یا افزایش غیر طبیعی بیان اجزای هسته‌ی سلولی و ساخته شدن آنتی‌بادی علیه آن از دلایل مطرح برای تشدید بیماری است (۹-۷). در حالی که مطالعات دیگری با ارائه‌ی شواهدی معتقدند که مرگ سلول‌های خود واکنشی در جریان بیماری کاهش یافته، سبب پیشرفت بیماری می‌شود (۱۰). در مورد مرگ سلولی وابسته به مسیر FAS و مولکول FAS محلول (sFAS) نیز در مطالعات اخیر اتفاق نظر وجود ندارد؛ بعضی از محققین بر این باورند که sFAS یک مولکول رقابتی در اتصال به لیگاند FAS در برابر مولکول FAS است و باعث مهار مرگ سلول از مسیر FAS و نیز باعث کاهش آپوپتوز لنفوسیت‌ها در جریان بیماری می‌شود (۱۳-۱۱)، در حالی که مطالعات دیگر معتقدند که نقش sFAS تشدید آپوپتوز می‌باشد و در اثر افزایش آپوپتوز، مقادیر مازاد مولکول FAS در محیط به صورت sFAS یافت می‌شود (۱۵-۱۴). مطالعات گسترده‌ای نیز در مورد ارتباط sFAS با فعالیت بیماری لوپوس و یا ابتلای ارگان‌ها در جریان بیماری و آسیب بافتی و سطح سرمی sFAS انجام شده است (۱۸-۱۶). در این مطالعه ما به بررسی ارتباط بین سطح سرمی sFAS و ابتلای فعال ارگان‌های حیاتی شامل قلب، کلیه و سیستم اعصاب مرکزی و محیطی در جریان بیماری لوپوس در جمعیت خراسان پرداختیم.

Archive of SID
www.SID.ir

روش‌ها

در این مطالعه ۱۶۴ فرد، شامل ۱۱۴ بیمار (۱۰۵ زن و ۹ مرد) و ۵۰ شاهد (۴۶ زن و ۴ مرد) که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همسانی تقریبی داشتند، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران به طور تصادفی از بین بیماران بستری و یا مراجعه کننده‌ی سرپایی به درمانگاه‌های روماتولوژی بیمارستان‌های قائم (عج) و امام رضا (ع) در شهر مشهد و در طی مدت یک سال (۱۳۸۶–۱۳۸۵) انتخاب شدند. فعالیت بیماری بر اساس معیار فعالیت بیماری "SLEDAI-2K" سنجیده شد. تشخیص لوپوس در بیماران بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا و تکمیل ۴ معیار از ۱۱ معیار بوده است (۱۹). اطلاعات بیماران با معاینه، مصاحبه و تکمیل پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. در مورد معیار SLEDAI-2K به اختصار می‌توان گفت که پرسش‌نامه‌ای معتبر در تحقیقات بیماری لوپوس است که شامل ۲۶ بند می‌باشد؛ در این پرسش‌نامه، ۶ بند شامل علایم عصبی است که به تفکیک هر کدام ۸ امتیاز می‌گیرد، علائم واسکولیت در یک بند با ۸ امتیاز قرار دارد، سه بند مربوط به علایم ابتلای کلیوی به تفکیک هر بند ۴ امتیاز می‌باشد، تورم مفصلی و میوزیت هر کدام ۴ امتیاز دارند، پلورزی، پریکاردیت، زخم دهان، عود مالار راش و آلوپسی،کاهش کمپلمان و افزایش anti-dsDNA هر کدام ۲ امتیاز را به خود تعلق می‌دهند و تب، کاهش پلاکت و کاهش سلول‌های سفید خون نیز به تفکیک یک امتیاز دارند؛ برای تعیین نمره، فعالیت بیماری در ده روز اخیر مد نظر است (۱۹). کلیه‌ی بیماران باردار یا در فاصله‌ی دوازده هفته بعد از زایمان، افرادی که همزمان یک بدخیمی شناخته شده داشتند، افراد سیگاری، معتادین به مواد مخدر، افراد دارای سابقه‌ی تروما در یک هفته اخیر، مبتلایان به عفونت فعال همزمان، افراد مبتلا به نارسایی کلیه با تعریف کراتینین بالای mg/dl ۲ نیز از مطالعه حذف شدند؛ چرا که نشان داده شده است که میزان سرمی sFAS با کلیرانس کراتینین ارتباط معکوس دارد (۲۰). بدین صورت در حد امکان از تداخل عوامل غیر از فعالیت بیماری در افزایش sFAS جلوگیری شد.

بیماران در این مطالعه به دو صورت تقسیم بندی و مطالعه شدند: ابتدا در کل بیماران رابطه‌ی sFAS با فعالیت بیماری سنجیده شد؛ سپس ارتباط سطح سرمی این مارکر با درگیری تک تک ارگان‌های حیاتی بر طبق معیار SLEDAI سنجش و مقایسه گردید. در مورد تمامی بیماران، میزان مصرف داروی گلوکوکورتیکوئید و داروهای تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی ثبت و رابطه‌ی آن با میزان سرمی sFAS سنجیده شد. گروه شاهد از پرستاران و دانشجویان که از نظر سن و جنس با گروه بیمار همسانی تقریبی داشتند، پس از اخذ شرح حال و انجام معاینه و اطمینان از سلامت فرد و عدم وجود عوامل مخدوش کننده‌ی ذکر شده انتخاب شدند. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد تأیید گشت و هر بیمار قبل از ورود به مطالعه، رضایت‌نامه‌ی کتبی مربوط به طرح را امضا کرد.

از کلیه‌ی افراد مورد مطالعه، ۱۲ سی‌سی خون از ورید بازو گرفته و سرم ۸ سی‌سی خون بلافاصله با روش سانتریفوژ جدا و در یخچال منهای ۷۰ درجه نگهداری شد. همزمان بر روی ۴ سی‌سی خون باقی‌مانده، شمارش کامل سلولی، ESR با روش وسترن بلات و CRP با روش لاتکس سنجیده شد. یک نمونه‌ی تصادفی کامل ادرار و جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته برای سنجش میزان دفع پروتئین از بیماران گرفته

Archive of SID
www.SID.ir

شد. در انتها بر روی کلیه‌ی نمونه‌ها، آزمایش‌های AntidsDNA، C3، C4 (با روش الایزا) و sFAS توسط کیت sAPO-1/FAS BMS245 ELISA kit (Bender MedsystemsTM Australia) انجام شد.

کلیه‌ی نتایج بر اساس متوسط انحراف معیار ± 2SD ارائه و P value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد. برای بررسی نرمال یا غیر نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی مانند مقادیر C3، C4، anti-dsDNA، sFAS، ESR و SLEDAI از تست "Kolmogorov–Smirnov" و در صورت وجود P < ۰/۰۵، از تست‌های غیر پارامتری مانند "Mann–Whitney" و "Kruskal–Wallis" استفاده شد. برای متغیرهایی که توزیع نرمال داشتند، تست‌های پارامتری مانند "t-student" مورد استفاده قرار گرفت. از آن جا که توزیع sFAS در این مطالعه نرمال نبود، برای تحلیل آماری از فرمول ضریب همبستگی Spearman استفاده شد.

یافته‌ها

مشخصات افراد مورد مطالعه:

این مطالعه بر روی ۱۶۴ فرد (۱۱۴ بیمار و ۵۰ شاهد سالم) انجام شد. تمام بیماران کرایتریای کالج روماتولوژی آمریکا برای ابتلا به لوپوس را تکمیل می‌کردند. متوسط سن بیماران ۹/۵۵ ± ۳۰/۷ سال بود؛ جوان‌ترین بیمار ۱۳ سال و مسن‌ترین بیمار ۶۲ سال داشت. در گروه شاهد متوسط سن ۷/۱ ± ۲۹/۵ سال بود و جوان‌ترین فرد ۲۰ سال و مسن‌ترین فرد ۵۰ سال سن داشت. ۹ بیمار و ۴ شاهد مذکر بودند. تفاوت معنی‌داری در جنس (P = ۰/۸) و سن (P = ۱) بین دو گروه شاهد و بیمار یافت نشد. با توجه به شیوه انتخاب، بیماران در مراحل مختلف فعالیت بیماری و ابتلای ارگان‌های حیاتی بودند. متوسط فعالیت بیماری در این بیماران بر حسب SLEDAI برابر ۱۰ ± ۱۱/۹۷ به دست آمد. در حین نمونه‌گیری ۷ درصد بیماران، درگیری قلبی، ۲۳/۴ درصد، درگیری کلیوی و ۲۳/۷ درصد درگیری سیستم اعصاب مرکزی داشتند. متوسط مدت ابتلا به بیماری در این بیماران ۴ سال بود.

مشخصات آزمایشگاهی بیماران تحت مطالعه:

تمامی بیماران ANA مثبت بودند. در ۷۹/۶ درصد (۹۱ نفر) بیماران افزایش anti-dsDNA در حد ۴/۵ ± ۳/۹۶ برابر میزان استاندارد کیت آزمایشگاهی به دست آمد. ۵۶/۶ درصد (۶۴ نفر) بیماران افزایش سطح سرمی C4 داشتند؛ میانگین سطح سرمی C4 به میزان ۱۱ ± ۲۱/۱۵ با مقادیر طبیعی بین ۱۵ تا ۵۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به دست آمد. در ۶۴ درصد (۷۳ نفر) بیماران نیز افزایش سطح سرمی C3 مشاهده شد؛ متوسط میزان C3 برابر با ۴۲ ± ۶۸/۶۴ با مقادیر طبیعی بین ۷۰ تا ۱۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود. ۱۲ بیمار (۱۰/۵ درصد) کاهش لکوسیت در حد کمتر از ۳۵۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب، ۳۷ بیمار (۳۲/۵ درصد) لنفوپنی کمتر از ۱۵۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب، به همین تعداد آنمی همولیتیک و ۱۳ بیمار (۱۱/۴ درصد) ترومبوسیتوپنی کمتر از ۱۰۰۰۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب داشتند. ۴۵ بیمار در این مطالعه بیماری کلیوی فعال داشتند؛ تعریف بیماری کلیوی عبارت بود از وجود سدیمان ادراری فعال که به معنی رؤیت تجمع سلولی و یا گلبول قرمز تغییر شکل داده شده در نمونه‌ی میانی ادرار تازه‌ی صبح گاهی است، یا دفع پروتئین در حد ۰/۵ گرم در حجم ادرار ۲۴ ساعته که نسبت به آزمایشات ماه قبل این یافته جدید باشد و یا افزایش میزان دفع پروتئین نسبت به آزمایشات قبل که بیش از ۰/۵ گرم در حجم ادرار ۲۴ ساعت باشد. ۳۳

Archive of SID
www.SID.ir

بیمار را از ۴۵ نفر جزء دسته‌ی آخر بودند و متوسط میزان دفع پروتئین در این بیماران بین ۰/۲ تا ۱۰ با میانگین ۱/۸ ± ۱/۸ گرم در ادرار ۲۴ ساعته بود. ۶۰ درصد بیماران در این مطالعه به نسبت سن، ESR افزایش یافته داشتند؛ متوسط ESR در کل ۳۳/۸۵ ± ۳۵/۳ میلی‌متر در ساعت بود. ۳۷ درصد بیماران CRP مثبت و ۳۰ درصد بیماران تب به علت عود بیماری داشتند.

اختلاف سطح سرمی sFAS در دو گروه شاهد و بیمار:

سطح سرمی sFAS در گروه بیمار ۲۲/۳۵ ± ۳۷۲/۲۰ و در گروه شاهد ۱۲۷/۷۷ ± ۱۹۰/۳۸ pg/ml به دست آمد و اختلاف آماری معنی‌داری بین این دو گروه وجود داشت (P = ۰/۰۰۱) (شکل ۱). آزمون Mann–Whitney ارتباطی بین سطح سرمی sFAS و سن (P = ۰/۰۵) و جنس (P = ۰/۹) بیماران نشان نداد.

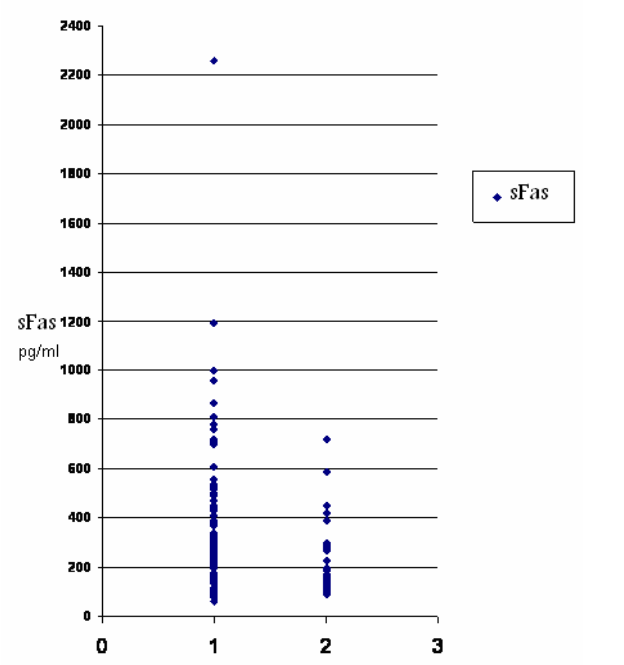
همبستگی بین میزان سرمی sFAS و فعالیت بیماری:

متوسط میزان sFAS در گروه شاهد برابر ۲۰۰ pg/ml بود و همبستگی معنی‌دار مثبتی بین sFAS و رتبه‌بندی کمی SLEDAI یافت شد (P = ۰/۰۰۱، r = ۰/۴۹۴) (شکل ۲).

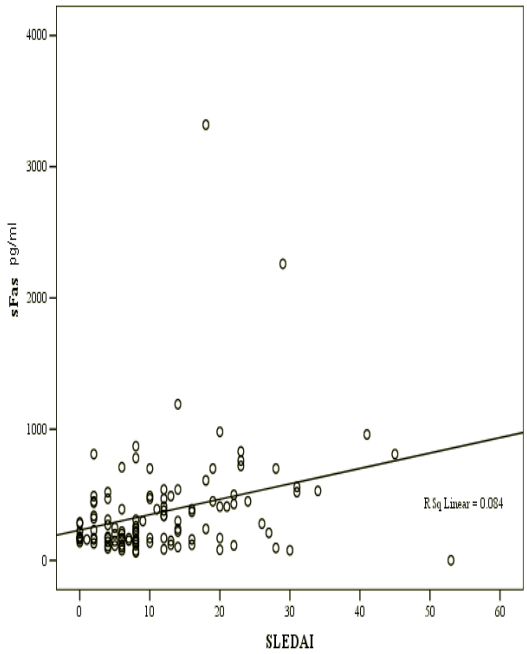
رابطه‌ی بین sFAS و معیارهای آزمایشگاهی:

همبستگی معنی‌دار بین میزان افزایش sFAS و میزان افزایش ESR بر حسب سن وجود داشت (P = ۰/۰۰۳، r = ۰/۲۹). تفاوت معنی‌داری نیز بین دو گروهی که CRP مثبت و منفی داشتند با سطح سرمی sFAS مشاهده شد (P = ۰/۰۲۷). همبستگی معنی‌داری نیز بین میزان C3 (P = ۰/۳۱، r = ۰/۰۶) و C4 (P = ۰/۵۸، r = ۰/۰۵) و مقادیر سرمی sFAS وجود نداشت.

در این مطالعه بین میزان anti-dsDNA، کاهش رده‌های خونی پلاکت، سلول سفید، لنفوسیت و کم‌خونی نوع همولیتیک با سطح سرمی sFAS در ۱۱۴ بیمار مورد مطالعه ارتباطی موجود نبود.



شکل ۱. توزیع سرمی مولکول فاس محلول در دو گروه بیمار (۱) و شاهد (۲) در مطالعه



شکل ۲. همبستگی بین سطوح سرمی مولکول فاس محلول و میزان فعالیت بیماری لوپوس سیستمیک

www.SID.ir

رابطه‌ی بین مصرف و مقدار پردنیزولون و مصرف انواع داروهای تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی و میزان سرمی sFAS

فقط ۱۰ بیمار پردنیزولون دریافت نمی‌کردند. طبق آزمون Mann–Whitney بین سطح سرمی این متغیر با مصرف و یا عدم مصرف پردنیزولون رابطه‌ای موجود نبود (P = ۰/۰۷) اما مشخص است که نزدیک به معنی‌دار شدن بوده است. این رابطه در تقسیم‌بندی مقدار دارو به کمتر یا برابر ۱۰ میلی‌گرم، بین ۱۰ تا ۶۰ میلی‌گرم و بیش از ۶۰ میلی‌گرم نیز معنی‌دار نبود (P = ۰/۱۶)؛ با آزمون χ^2 رابطه‌ی معنی‌داری بین مصرف داروهای تعدیل کننده‌ی ایمنی و میزان سرمی sFAS به دست نیامد (P = ۰/۲۶).

رابطه‌ی بین میزان سرمی sFAS و درگیری ارگان‌های اساسی در بیماران:

درگیری فعال ارگان‌های اساسی شامل قلب، کلیه و سیستم اعصاب مرکزی در حین مطالعه با تعریف معیار SLEDAI از فعال بودن آن ارگان سنجیده شد.

درگیری کلیوی فعال و sFAS

همان طور که گفته شد ۴۵ بیمار، بیماری کلیوی فعال داشتند و در کل رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان سرمی sFAS و ابتلای کلیوی فعال یافت نشد (P = ۰/۶۳). متوسط سطح سرمی sFAS درگروهی که بیماری کلیوی فعال داشتند ۵۶/۵۲ pg/ml و در گروه بدون درگیری کلیوی ۵۸/۲۴ pg/ml به دست آمد. بین میزان کلی دفع پروتئین بر حسب گرم در ادرار ۲۴ ساعته و میزان سرمی sFAS همبستگی معنی‌داری یافت نشد (P = ۰/۲۲، r = ۰/۲). اما با آزمون Mann–Whitney بین وجود و عدم وجود دفع پروتئین فعال ادراری رابطه‌ی معنی‌داری به دست آمد (P = ۰/۰۴). در گروه دفع فعال پروتئین، رقم sFAS در حد ۳۴/۶۱ pg/ml و در گروه مخالف در حد ۴۵/۲۱ pg/ml براورد شد.

رابطه‌ی sFAS با درگیری قلب:

۷ درصد بیماران (۸ بیمار) درگیری قلبی داشتند که یک مورد میوکاردیت حاد و سایر بیماران پریکاردیت اثبات شده با اکوکاردیوگرافی داشتند. با محاسبه با آزمون Mann–Whitney تفاوت معنی‌داری بین دو گروه با و بدون درگیری قلبی یافت نشد (P = ۰/۰۵)؛ میانگین sFAS نیز در گروه بدون بیماری قلبی ۵۵/۸۶ و در گروه مبتلا ۷۹/۱۹ pg/ml به دست آمد. مشاهده می‌شود که این رابطه بسیار نزدیک به معنی‌دار شدن است.

ابتلای سیستم اعصاب مرکزی و سطح سرمی sFAS

۲۶ بیمار (۲۳ درصد) درگیری حاد در سیستم اعصاب مرکزی داشتند. ۱۳/۲ درصد تشنج در زمینه بیماری فعال، ۴/۴ درصد سایکوز حاد و ۱/۸ درصد نیز به تفکیک سکته‌ی مغزی حاد، واسکولیت مغزی میاستنی گراو در زمینه‌ی لوپوس مشاهده شد. یک بیمار (۰/۹ درصد) نیز به حمله‌ی سایکوز و تشنج هم‌زمان دچار بود. ارتباط آماری معنی‌داری بین میزان سرمی sFAS و درگیری فعال سیستم اعصاب مرکزی وجود داشت (P = ۰/۰۰۶). متوسط sFAS در گروه شامل درگیری اعصاب مرکزی ۸۹/۹ و در گروه بدون درگیری در حد ۴۹ pg/ml به دست آمد.

بحث

نقش مسیر FAS در ایجاد آپوپتوز در سیستم خود ایمنی و ریشه کنی لنفوسیت‌های خود واکنشگر در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است و در متون متعدد به ایجاد بیماری خود ایمنی مشابه لوپوس به

Archive of SID
www.SID.ir

دنبال جهش در مسیر FAS در موش‌های مورد آزمایش اشاره شده است (۳-۲)؛ اما نکته‌ی مهم این است که مولکول sFAS که به علت محلول بودن در سرم از طریق روش الایزا قابل سنجش است، هنوز نقش دقیق خود را در مسیرهای خود ایمنی آشکار نکرده است. هر چند که مطالعات گسترده‌ای موافق این موضوع می‌باشند که این مولکول در واقع القا کننده‌ی آپوپتوز در سلول‌های لنفوسیتی خود ایمن می‌باشد ولی مطالعات دیگری هم به این نتیجه رسیده‌اند که این مولکول باعث مهار آپوپتوز سلول‌های خود ایمن می‌شود (۱۰-۷). این اختلاف نظرها در مورد تصمیم‌گیری برای استفاده از این مولکول به عنوان یک هدف درمانی، بسیار مهم می‌باشد و مطالعات گسترده‌تر و دقیق‌تری برای رفع ابهامات مورد نیاز است. در این مطالعه ابتدا سطح سرمی این مارکر در گروه شاهد هم‌سن و هم‌جنس سالم برابر با ۱۲۷/۷۷ pg/ml ± ۱۹۰/۳۸ به دست آمد؛ این رقم در مطالعه‌ی Jodo و همکاران ۲۲۰ pg/ml در ۴۰ شاهد سالم (۲۱)، در مطالعه‌ی Courteny و همکاران در حد ۶۱۸ pg/ml در ۲۰ شاهد سالم (۲۲)، در مطالعه‌ی Al-Maini و همکاران معادل ۲۶۰ pg/ml در ۲۰ شاهد سالم با نژاد عرب (۱۶)، در مطالعه‌ی Hao و همکاران ۲۳۵۳ pg/ml در ۱۵ شاهد سالم (۱۷)، در مطالعه‌ی Sahin و همکاران رقم ۱۵۳۰ pg/ml ± ۹۷۰ در ۲۰ فرد سالم (۱۸) و در مطالعه‌ی Tinazzi و همکاران این رقم برای ۷۳ بیمار مبتلا به لوپوس معادل ۱۳۴/۷ و در ۶۰ شاهد سالم، متوسط آن در حد ۲۱۱/۷ pg/ml گزارش شد (۲۳)؛ به نظر می‌رسد این اختلافات مربوط به تفاوت در حجم نمونه و نژاد در مطالعات مختلف باشد. در مطالعه‌ی Cheng و همکاران رقم قابل قبول برای sFAS بین ۲۰۰تا ۲۰۰۰ pg/ml اعلام شده است (۱۱). به نظر می‌رسد با توجه به اختلاف نژادهای مختلف، انجام یک مطالعه‌ی گسترده برای تعیین سطح این نشانگر مرگ سلولی برنامه ریزی شده در هر نژاد و قومیت ارزشمند باشد؛ البته در مطالعه‌ی ما حجم نمونه در گروه شاهد مشابه مطالعات Jodo و همکاران (۲۱) و Tinazzi و همکاران (۲۳) با حجم نمونه‌ی مناسب بود و سطح سرمی sFAS نیز مشابه همان مطالعات و مطالعه‌ی Cheng و همکاران (۱۱) به دست آمد است که نشانه‌ی صحت مطالعه می‌باشد. لازم به ذکر است که در این مطالعه برای انتخاب گروه شاهد دقت فراوان برای حذف هر عامل مخدوش کننده به عمل آمد. تفاوت آماری معنی‌دار بین سطح سرمی sFAS در گروه شاهد سالم و بیمار (P = ۰/۰۰۱) در این مطالعه نیز مؤید بسیاری از نتایج مطالعات پیشین است می‌باشد. Jodo و همکاران با P < ۰/۰۰۱ (۲۱)، Al-Maini و همکاران با P < ۰/۰۰۰۱ (۱۶)، Courteny و همکاران با P < ۰/۰۰۰۱ (۲۲) و Bijl و همکاران با P < ۰/۰۲ (۱۳) نتایج مشابهی به دست آوردند. در مطالعه‌ی Sahin و همکاران سطح سرمی sFAS در گروه شاهد سالم ۲۰ نفره، از مبتلایان به لوپوس (۳۲ بیمار) بیشتر و از بیماران مبتلا به آرتروز (۲۰ بیمار)، آرتریت روماتوئید (۲۸ بیمار) و بیماران مبتلا به پلی‌میوزیت و درماتومیوزیت کمتر بود و در دو گروه شوگرن و اسکلرودرمی تفاوتی در این رقم وجود نداشت (۱۸). در مطالعه‌ی Tinazzi و همکاران بر روی ۷۳ بیمار مبتلا به لوپوس و۶۰ شاهد سالم، میزان سرمی sFAS در گروه سالم بالاتر از گروه مبتلا به لوپوس به دست آمد (P = ۰/۰۰۲) (۲۳). در مطالعه‌ی Goel و همکاران روی ۳۷ بیمار (۲۴) و Fujihara و همکاران با تعداد نامعلوم بیمار (۲۵) تفاوتی بین افراد سالم و مبتلا به لوپوس

Archive of SID
www.SID.ir

یافت نشد.

هر چند اکثر مطالعات، به خصوص مواردی که در کتب مرجع به آنها اشاره شده است (۱۱)، به افزایش سطح سرمی sFAS در بیماران مبتلا به بیماری اشاره داشته‌اند، احتمال دارد تفاوت در نتایج بعضی از مطالعات به حجم نمونه‌ی کم و همچنین نحوه‌ی انتخاب بیماران در مراحل مختلف فعالیت بیماری وابسته باشد؛ به عنوان مثال متوسط فعالیت بیماری بر حسب SLEDAI2K در مطالعه‌ی ما در حد ۱۱ واحد به دست آمد که نشان دهنده‌ی فعالیت بالای بیماری و یا درگیری ارگان‌های حیاتی بر حسب معیار ذکر شده در انتخاب بیماران با بیماری فعال می‌باشد. در مورد همبستگی معنی‌دار بین sFAS با فعالیت بیماری بر حسب SLEDAI نیز مطالعات متعددی انجام شده است؛ در این مطالعه‌ی کوهورت که بزرگترین حجم نمونه را در این زمینه‌ی تحقیق در بیماران لوپوس دارد، این ارتباط با P = ۰/۰۰۱ و r = ۰/۴۹۴ معنی‌دار بود که نتیجه‌ی ارزشمندی می‌باشد؛ این یافته مؤید نتایج مطالعات Bijl و همکاران با ۵۰ بیمار (۱۳)، Jodo و همکاران با ۲۰۳ بیماری خودایمن که در آن میزان سرمی sFAS در بیماران مبتلا به لوپوس در مقایسه با سایر بیماری‌ها بالاتر بود (۲۱) و Tinazzi و همکاران با ۷۳ بیمار (۲۳) و بر خلاف مطالعات Hao و همکاران با ۴۰ بیمار (۱۷)، Alecu و همکاران با ۲۰ بیمار مبتلا به نوع سیستمیک لوپوس (۲۶) و Al-Maini و همکاران با ۱۹ بیمار (۱۶) می‌باشد. در مطالعه‌ی Courteny و همکاران (۲۲) در فاز حاد و فعال بیماری تغییرات sFAS با فعالیت بیماری مرتبط بوده است. هر چند مطالعه‌ی Tinazzi و همکاران که مطالعه‌ی جدیدی در این زمینه می‌باشد، به این نتیجه رسیده که میزان sFAS در بیماران مبتلا به لوپوس کمتر از افراد سالم بوده است اما در دسته‌ی بیمار سطوح بسیار پایین sFAS دلیل بر غیر فعال بودن بیماری است. به نظر می‌رسد نوع گزینش بیماران و فعالیت متوسط بیماری، مصرف داروها و مواردی از معیار SLEDAI که باعث افزایش رقم فعالیت بیماری می‌شوند، توجیه کننده‌ی این اختلافات باشند (۲۳).

در مورد ابتلای فعال ارگان‌های حیاتی بدن و ارتباط آن با سطح سرمی sFAS در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌دار به دست آمد. sFAS با ابتلای فعال کلیه در ارتباط نبود اما با دفع فعال پروتئین در ادرار و ابتلای سیستم اعصاب مرکزی ارتباط آماری معنی‌داری دیده شد؛ این ارتباط در مورد درگیری قلبی نیز بسیار نزدیک به معنی‌دار شدن بود. در این زمینه نیز مطالعاتی انجام شده است که تعدادی از آن‌ها آسیب ارگان را با مقیاس SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) سنجیده‌اند که قابل مقایسه با این مطالعه نیست. از این لحاظ که معیار فوق، آسیب ارگان در حداقل ۶ ماه اخیر را بررسی می‌کند و این مسأله با آسیب فعال ارگان در زمان بررسی بیمار متفاوت است. در مطالعه‌ی Al-Maini و همکاران ارتباط این نشانگر سرمی با ابتلای کلیوی بر حسب تصفیه‌ی کراتینین (P = ۰/۰۰۱، r = −۰/۰۳) و بر حسب کراتینین سرم (P = ۰/۰۰۰۱، r = ۰/۳۸) معنی‌دار به دست آمد (۱۶). در مطالعه‌ی Hao و همکاران، با تقسیم‌بندی مشابه با این مطالعه به صورت با و بدون ابتلای ارگان مذکور، رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان سرمی sFAS و ابتلای سیستم اعصاب مرکزی به دست آمد (P = ۰/۰۰۷) و درگیری کلیوی نیز با sFAS ارتباط

Archive of SID
www.SID.ir

معنی‌دار داشت (P = ۰/۰۹)؛ البته مطالعه‌ی آنان نیز بر اساس اندکس آسیب ارگان، و نه آسیب فعال ارگان حین مطالعه، این ارتباط را به دست آورده و همزمان ارتباط sFAS با اندکس فعالیت بیماری بر حسب SLEDAI را نیز تأیید کرده است (۱۷). در کل دلایلی در دست است که نشان می‌دهد sFAS در پاتوژنز بیماری‌های مختلف کلیوی غیر مرتبط با لوپوس دخالت دارد؛ خود بافت کلیوی به عنوان منبعی برای تولید sFAS شناخته شده است و به همین دلیل میزان این ماده در نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد (۲۱). ارتباط sFAS با دفع پروتئین از ادرار بیماران مبتلا به دیابت تیپ یک نیز دیده شده است (۲۷). در مطالعه‌ی ما بین میزان سرمی sFAS و واکنشگرهای فاز حاد مانند ESR و CRP همبستگی معنی‌داری به دست آمد؛ در مطالعه‌ی Sahin و همکاران (۱۸)، در مطالعه‌ی Al-Maini و همکاران (۱۶) و نیز مطالعه‌ی Tinazzi و همکاران (۲۳) چنین ارتباطی یافت نشد که این تفاوت می‌تواند با متوسط رقم فعالیت بیماری، عواملی که در مطالعات مختلف باعث افزایش اندیس فعالیت بیماری می‌شوند و نیز نوع آزمون‌های آماری مورد استفاده توجیه شود. در مطالعه‌ی حاضر، مانند مطالعات Sahin و همکاران (۱۸) و Tinazzi و همکاران (۲۳)، بین میزان sFAS و مقادیر anti-dsDNA، C3 و C4 ارتباطی یافت نشد. یکی از نکات ارزشمند مطالعه‌ما آن است که در مقایسه با سایر مطالعات، کوهورت به نسبت بزرگی از بیماران مبتلا به لوپوس بررسی شده‌اند. مسأله‌ی دیگر تعیین سطح این نشانگر مهم سرمی در مسیر آپوپتوز در بیماری لوپوس در منطقه‌ی جغرافیایی و نژاد ما می‌باشد؛ نحوه‌ی طراحی مطالعه با انتخاب بیماران مبتلا به ابتلای کلیوی حاد با تعداد قابل ملاحظه و حذف موارد نارسایی کلیوی مزمن با کراتینین بالای ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر که در مطالعات دیگر به این موضوع اشاره‌ای نشده است، باعث شد تا نقش کاهش فعالیت تصفیه‌ی کلیوی از علل افزایش sFAS حذف شود. اهمیت دیگر این مطالعه بررسی ارتباط sFAS با واکنشگرهای فاز حاد و یافتن رابطه‌ی بین آن‌ها بود؛ به ویژه CRP که مطالعات اخیر نشان دهنده‌ی ارتباط نوع حساس آن با نام hsCRP با فعالیت بیماری است (۲۷). در مورد ارتباط سطح سرمی sFAS با ابتلای فعال ارگان‌های اساسی، بررسی با معیارهای تعریف شده در این تحقیق انجام نشده است؛ یافتن رابطه‌ی sFAS با بروز یا افزایش میزان دفع پروتئین در بیماران مبتلا به لوپوس، نشان دهنده‌ی اهمیت این مولکول در پیش‌بینی سیر و فعالیت بیماری کلیوی است. ارتباط sFAS با دفع میکروآلبومین و التهاب‌های گلومرولی با علت نامشخص نیز دیده شده است و در دست تحقیق می‌باشد (۲۸). یافتن ارتباط بین این نشانگر و ابتلای سیستم اعصاب مرکزی نیز نشانه‌ای از قدرت پیش‌گویی آن در پیش‌آگهی بیماری است؛ چرا که گاه فعالیت بیماری با توجه به معیار مورد بررسی با تغییرات آزمایشگاهی و ابتلای ارگان‌های کم‌خطر نیز بالا برآورد می‌شود که دلیل بر وخیم بودن شرایط بیمار نیست. این در حالی است که این مطالعه نشان می‌دهد که sFAS نه تنها با فعال شدن بیماری بلکه با پیش‌آگهی بد آن و ابتلای اعضای حیاتی بدن همراه خواهد بود؛ این نتیجه با مطالعه‌ی Tinazzi و همکاران که از مطالعات جدید در این زمینه می‌باشد، همخوانی دارد (۲۳). در ابتلای قلب نیز دیدیم که عدد P بسیار نزدیک به معنی‌دار شدن بوده است و شاید در صورتی که تعداد ابتلای قلب در مطالعه اندکی بیشتر بود، به

Archive of SID
www.SID.ir

رقم معنی‌داری بدل می‌شد. این مطالعه یک تحقیق دو سو کور بوده و آزمایشگر از فعالیت بیماری و مصاحبه‌گر نیز از رقم sFAS مطلع نبوده است. از طرفی با وجود این که اکثریت بیماران در این مطالعه تحت درمان با کورتون و تعداد قابل توجهی نیز تحت درمان با داروهای تعدیل کننده و سرکوبگر ایمنی بوده‌اند، sFAS با فعالیت بیماری و درگیری فعال ارگان‌ها در ارتباط بود؛ این یافته منطبق بر نتایج تحقیق Tinazzi و همکاران می‌باشد (۲۳) و بیان کننده‌ی این احتمال است که در صورت عدم درمان، مقادیر این متغیر بیشتر افزایش خواهد یافت؛ ضمن این که ممکن است در بیماران جدید تشخیص داده شده و بدون درمان، سطح سرمی sFAS بالاتر بوده و با درگیری قلبی نیز ارتباط معنی‌داری داشته باشد. آن چه در آینده جای تحقیق بیشتر دارد، تعیین نقش دقیق sFAS در بیماری‌زایی لوپوس است و این که آیا این مولکول در پاسخ به آسیب ارگان‌ها و برای حفاظت از آن‌ها افزایش می‌یابد و یا این که مولد آسیب است؟ با این یافته می‌توان استفاده‌ی درمانی از تغییرات sFAS را بررسی نمود. این مطالعه به بررسی رابطه‌ی علت و معلولی در این زمینه نپرداخت و تنها به ارتباط بین میزان سرمی sFAS و فعالیت بیماری و ابتلای فعال ارگان‌های حیاتی دست یافت.

نتیجه‌گیری

سطح سرمی مولکول FAS محلول یا sFAS، که نشانه‌ای از آپوپتوز می‌باشد، در بیماران مبتلا به لوپوس از شاهدان سالم بالاتر است. در بیماران مبتلا به لوپوس همبستگی معنی‌داری بین افزایش رقم sFAS با فعالیت بیماری بر حسب معیار SLEDAI2K وجود دارد. ایجاد و یا عود ابتلای سیستم اعصاب مرکزی و دفع پروتئین در ادرار بیماران با افزایش رقم sFAS همراه است و به نظر می‌رسد سطح سرمیsFAS نشانگر قابل اعتمادی از پیش‌بینی آسیب ارگان‌های حیاتی در جریان فعالیت بیماری لوپوس باشد.

تشکر و قدردانی

از تمام بیمارانی که در این تحقیق ما را یاری نمودند، از آقای مهندس ابراهیم زاده که تحلیل آماری نتایج را بر عهده داشتند و از دانشگاه علوم پزشکی مشهد که هزینه‌ی تحقیق را تقبل نمود، نهایت قدردانی را به عمل می‌آوریم.

References

1. Ardoin SP, Pisetsky DS. Developments in the scientific understanding of lupus. Arthritis Res Ther 2008; 10(5): 218.
2. Peng SL. Fas (CD95)-related apoptosis and rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45(1): 26-30.
3. Martin DA, Elkon KB. Mechanisms of apoptosis. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(3): 441-54, vii.
4. Fushimi M, Furukawa F, Tokura Y, Itoh T, Shirahama S, Wakita H, et al. Membranous and soluble forms of Fas antigen in cutaneous lupus erythematosus. J Dermatol 1998; 25(5): 302-8.
5. Kuhn A, Herrmann M, Kleber S, Beckmann-Welle M, Fehsel K, Martin-Villalba A, et al. Accumulation of apoptotic cells in the epidermis of patients with cutaneous lupus erythematosus after ultraviolet irradiation. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 939-50.
6. Walport MJ. Lupus, DNase and defective disposal of cellular debris. Nat Genet 2000; 25(2): 135-6.
7. Chen M, Wang YH, Wang Y, Huang L,

Archive of SID
www.SID.ir

Sandoval H, Liu YJ, et al. Dendritic cell apoptosis in the maintenance of immune tolerance. Science 2006; 311(5764): 1160-4.
8. Stranges PB, Watson J, Cooper CJ, Choisy-Rossi CM, Stonebraker AC, Beighton RA, et al. Elimination of antigen-presenting cells and autoreactive T cells by Fas contributes to prevention of autoimmunity. Immunity 2007; 26(5): 629-41.
9. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der V. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lupus 2008; 17(5): 371-5.
10. Munoz LE, Gaipl US, Franz S, Sheriff A, Voll RE, Kalden JR, et al. SLE--a disease of clearance deficiency? Rheumatology (Oxford) 2005; 44(9): 1101-7.
11. Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. Science 1994; 263(5154): 1759-62.
12. Tamakoshi A, Nakachi K, Ito Y, Lin Y, Yagyu K, Kikuchi S, et al. Soluble Fas level and cancer mortality: findings from a nested case-control study within a large-scale prospective study. Int J Cancer 2008; 123(8): 1913-6.
13. Bijl M, van Lopik T, Limburg PC, Spronk PE, Jaegers SM, Aarden LA, et al. Do elevated levels of serum-soluble fas contribute to the persistence of activated lymphocytes in systemic lupus erythematosus? J Autoimmun 1998; 11(5): 457-63.
14. Proussakova OV, Rabaya NA, Moshnikova AB, Telegina ES, Turanov A, Nanazashvili MG, et al. Oligomerization of soluble Fas antigen induces its cytotoxicity. J Biol Chem 2003; 278(38): 36236-41.
15. Telegina E, Reshetnyak T, Moshnikova A, Proussakova O, Zhukova A, Kuznetsova A, et al. A possible role of Fas-ligand-mediated "reverse signaling" in pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Immunol Lett 2009; 122(1): 12-7.
16. Al Maini MH, Mountz JD, Al Mohri HA, El Ageb EM, Al Riyami BM, Svenson KL, et al. Serum levels of soluble Fas correlate with indices of organ damage in systemic lupus erythematosus. Lupus 2000; 9(2): 132-9.
17. Hao JH, Ye DQ, Zhang GQ, Liu HH, Dai H, Huang F, et al. Elevated levels of serum soluble Fas are associated with organ and tissue damage in systemic lupus erythematosus among Chinese. Arch Dermatol Res 2006; 297(7): 329-32.
18. Sahin M, Aydintug O, Tunc SE, Tutkak H, Naziroglu M. Serum soluble Fas levels in patients with autoimmune rheumatic diseases. Clin Biochem 2007; 40(1-2): 6-10.
19. Edwolthy SM. Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. In: Harris E, Budd R, Firestein G, Genovese M, Sergent J, Ruddy SH, et al., Editors. Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 1105-23.
20. Dalboni MA, Sardenberg C, Andreoli MC, Watanabe R, Canziani ME, Santos BF, et al. Soluble Fas: a novel marker of inflammation in uremia. Artif Organs 2003; 27(8): 687-91.
21. Jodo S, Kobayashi S, Kayagaki N, Ogura N, Feng Y, Amasaki Y, et al. Serum levels of soluble Fas/APO-1 (CD95) and its molecular structure in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases. Clin Exp Immunol 1997; 107(1): 89-95.
22. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, McConnell J, Kennedy RJ, Bell AL. Lymphocyte apoptosis in systemic lupus erythematosus: relationships with Fas expression, serum soluble Fas and disease activity. Lupus 1999; 8(7): 508-13
23. Tinazzi E, Puccetti A, Gerli R, Rigo A, Migliorini P, Simeoni S, et al. Serum DNase I, soluble Fas/FasL levels and cell surface Fas expression in patients with SLE: a possible explanation for the lack of efficacy of hrDNase I treatment. Int Immunol 2009; 21(3): 237-43.
24. Goel N, Ulrich DT, St Clair EW, Fleming JA, Lynch DH, Seldin MF. Lack of correlation between serum soluble Fas/APO-1 levels and autoimmune disease. Arthritis Rheum 1995; 38(12): 1738-43.
25. Fujihara T, Takeuchi T, Tsubota K, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K, et al. Serum soluble Fas/APO-1 is increased in patients with primary Sjogren's syndrome. Clin Rheumatol 1998; 17(6): 496-9.
26. Alecu M, Coman G, Alecu S. Serological levels of apoptotic bodies, sFAS and TNF in lupus erythematosus. Rom J Intern Med 2000; 38-39: 83-8.
27. Lee SS, Singh S, Magder LS, Petri M. Predictors of high sensitivity C-reactive protein levels in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2008; 17(2): 114-23.
28. Protopsaltis J, Kokkoris S, Nikolopoulos G, Spyropoulou P, Katsaros T, Salvanos L, et al. Correlation between increased serum sFas levels and microalbuminuria in type 1 diabetic patients. Med Princ Pract 2007; 16(3): 222-5.

Archive of SID

www.SID.ir

Orginal Article

Journal of Isfahan Medical School
Vol 27, No 101, January 2010

Received: 2009.1.7
Accepted: 2009.3.23

Correlation between Serum Levels of Soluble Fas (CD95/Apo-1) and Active Major Organ Damages in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Maryam Sahebari MD[*], Mohammad Reza Hatef-fard MD[**], Zahra Rezaie Yazdi MD[**], Mahmoud Mahmoudi MD, PhD[***], Masoud Sagghafi MD[**], Mahnaz Abbasi MD[****]

[*] Assistant Professor of Rheumatology, Rheumatic Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[**] Associate Professor of Rheumatology. Rheumatic Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[***] Professor of Immunology, Immunology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
[****] Assistant Professor of Rheumatology, Metabolic Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran.

Abstract

Background: Soluble FAS (sFAS) is an apoptosis "programmed cell death" marker and results from shedding of FAS molecules during activation of FAS mediated apoptosis. There are several important reasons that Apoptosis is deregulated in active systemic lupus erythematosus and FAS is over expressed by T-cells; although the role of its soluble form (sFas) is unclear. We have investigated the correlation between serum levels of sFAS and active organ damages in lupus patients.

Methods: Our study was performed on 114 systemic lupus erythematosus patients, compared with 50 randomly selected sex-, age- and race-matched healthy controls. The patients were randomly selected in different phases of disease activity. All the physical examinations and laboratory parameters were collected for determination of the SLEDAI index. sFAS, Anti-dsDNA, C3, and C4 levels were determined using a commercially available ELISA kit.

Findings: There was a significant difference between serum levels of sFAS in the case and control groups (P = 0.001). We found a significant correlation coefficient between the sFAS and SLEDAI2K variables (P = 0.001, r= 0.494). It was a significant statistical difference between serum levels of sFAS in patients with rising in amount of proteinuria more than 0.5 g/l in 24h urine sample collection and without it (P = 0.04), and central nervous system (CNS) damage versus normal CNS patients (P = 0.006). It was not difference between sFAS and cardiac damage (P = 0.05) but it was near significant difference.

Conclusion: We found a correlation between sFAS serum levels and central nervous system involvement and rising in amounts of proteinuria in systemic lupus erythematosus patients.

Key words: **Systemic lupus erythematosus, Central nervous system, Proteinuria, sFAS (Apo-1) CD95, Carditis.**

Page count: 12
Tables: -
Figures: 2
References: 28

Address of Correspondence: Maryam Sahebari MD, Assistant Professor of Rheumatology, Rheumatic Diseases Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
E-mail: sahebarim@mums.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir