

بررسی غلظت پلاسمایی روی و مس و نسبت آنها در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و مقایسه آنها با گروه شاهد

شهرام علا (Ph.D.)⁺ محمد شکرزاده (Ph.D.)^{**} آرش محمدپورشجاع (M.D.)^{***}
پونه ابراهیمی (Ph.D.)^{****} نفیسه سادات حسنی (Ph.D.)^{*****}

چکیده

سابقه و هدف: امروزه نقش فلزاتی چون روی و مس در بیماری‌های التهابی بسیار مورد توجه قرار گرفته است زیرا بسیاری از آنها نقش فعال کننده فرآیندهای متابولیکی را در بافت مفاصل و عملکرد سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. مطالعات متعددی این ارتباط را نشان داده است و عده‌ای هم مرتبط ندانستند. هدف از این مطالعه ارزیابی غلظت پلاسمایی روی و مس در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (RA) مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی در ساری و مقایسه آنها با گروه شاهد بود.

مواد و روش‌ها: در این بررسی ۸۰ نفر وارد مطالعه شدند که ۴۰ نفر آنها بیماران مبتلا به RA و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد بودند. بیماران با گروه شاهد از نظر سن و جنس همسان‌سازی شدند و از تمام افراد ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی گرفته شد. برای به دست آوردن غلظت پلاسمایی روی و مس از دستگاه اسپکترومتر جذب اتمی استفاده شد.

یافته‌ها: میزان غلظت روی در بیماران در مقایسه با گروه شاهد به صورت معنی‌داری کمتر بود اما میزان غلظت مس بین این دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بین میانگین غلظت روی و مس در بیماران ارتباط معنی‌داری وجود نداشت، اما بین میانگین غلظت روی و نسبت غلظت Zn/Cu ارتباط معنی‌داری وجود داشت و این ارتباط معنی‌دار بین میانگین غلظت مس و نسبت غلظت Zn/Cu هم وجود داشت. ارتباط بین غلظت روی و این نسبت قوی‌تر بود یعنی کاهش غلظت روی در کاهش این نسبت موثرتر بود.

استنتاج: به نظر می‌رسد در مبتلایان به RA غلظت پلاسمایی روی در مقایسه با افراد شاهد به صورت معنی‌داری کمتر بوده است ولی غلظت پلاسمایی مس تفاوت بارزی نداشت. در مورد این که آیا بیماران مبتلا به RA نیازمند مصرف مکمل‌های روی، در طی درمان خود می‌باشند یا خیر به مطالعات پیش‌تری نیازمند است.

واژه‌های کلیدی: روی - مس - آرتریت روماتوئید، غلظت پلاسمایی

این تحقیق طی شماره ۴۶-۸۴ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

E-mail: Sh204ala@yahoo.com

⁺ مولف مسئول: دکتر شهرام علا- ساری، کیلومتر ۱۸ بلوار خزر آباد، دانشکده داروسازی

* استادیار گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

** استادیار گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*** فوق تخصص روماتولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

**** استادیار شیمی تجزیه-دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی گرگان

***** دکترای داروسازی- دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۱۱/۲۱ تاریخ تصویب: ۸۷/۳/۲۲

مقدمه

آرتریت روماتوئید (RA)^۱ یک بیماری مزمن با درگیری چندین دستگاه بدن است که علت آن ناشناخته می‌باشد. اگرچه این بیماری دارای تظاهرات سیستمیک فراوانی است ولی وجه مشخصه آن عبارت است از التهاب مداوم پرده سینوویال که معمولاً مفاصل محیطی را با توزیعی متقارن درگیر می‌کند. توان التهاب سینوویال در ایجاد تخریب غضروف و ساییدگی استخوان متعاقباً تغییر شکل مفصل مهمترین علامت بیماری است (۱).

کمبود روی (Zn) در کشورهای در حال توسعه و حتی کشورهای توسعه یافته شایع می‌باشد (۲). روی یکی از عناصر کمیاب می‌باشد که در ساختمان بیش از ۳۰۰ آنزیم شرکت دارد، در سنتز اسیدهای نوکلئیک، تقسیم سلولی و استخوان سازی ضروری است (۳،۴). روی، یکی از دو عنصر ضروری شرکت کننده در مجموعه مکانیسم‌های حفاظتی بدن و یکی از شروط جوش خوردن زخم‌ها و از مواد معدنی کمیابی است که بعد از آهن بیشترین میزان را در بدن دارا می‌باشد (۵). روی فعالیت آنتی‌اکسیدانی بدن را افزایش داده و در آرتریت روماتوئید (۶) اوستئوآرتریت (۷)، رشد و نمو (۳) آسم، سرما خوردگی و رینیت آلرژیک (۴) نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند. وجود مقدار کافی روی برای عملکرد مناسب سیستم ایمنی ضروری می‌باشد و کمبود آن فرد را در معرض ابتلا به عفونت‌های مختلف قرار می‌دهد (۶). وجود روی می‌تواند با اثر آنتی‌اکسیدانی خود روی آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)^۲ تورم مفصلی را به میزان قابل توجهی کاهش داده و سفتی مفاصل را نیز کم کند (۶).

از طرفی مس جزء فلزات دیگر حیاتی بدن می‌باشد. این عنصر در ساختمان، عملکرد و فعالیت بسیاری از آنزیم‌ها از جمله، در عملکرد و فعالیت کاتالاز، پراکسیداز و گلوکوتایون در بدن شرکت می‌کند (۷) کمبود مس باعث افزایش حساسیت لیوپروتئین‌ها به پراکسیداسیون و افزایش تخریب اکسیداتیو DNA در لنفوسیت‌های محیط کشت می‌شود (۸). مطالعات مختلفی اثرات روی و مس را در بیماری آرتریت روماتوئید بررسی نمودند. در برخی مطالعات نشان داده شد سطح سرمی روی در این بیماری کاهش و سطح سرمی مس افزایش می‌یابد (۷،۸).

در یک بررسی که روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به آرتریت روماتوئید انجام شد مشاهده گردید، در این بیماران سطح سرمی مس افزایش و سطح سرمی روی کاهش یافته بود. این پژوهشگران معتقد بودند که بیماران مورد مطالعه کمبودی در مس و روی بدن ندارند و از طرفی سطح سرمی مس ایندکس ضعیفی برای شدت بیماری RA می‌باشد، ولی سطح سرمی روی یک مارکر عملی با ارزشی است که در مجموع شدت بیماری را بهتر ارزیابی می‌کند (۸).

بدین ترتیب اینگونه مطالعات مکمل روی و یا شلات دادن مس را در درمان این بیماری پیشنهاد نمودند (۹). در مطالعات محققین دیگر سطح سرمی روی نرمال یا حتی بالاتر از حد طبیعی بود. در مطالعه‌ای که Hansson L و همکارانش در سال ۱۹۷۵ روی بیماران انجام دادند، سطوح سرمی مس، روی را بررسی کردند. در این مطالعه سطوح سرمی مس در آنان بالاتر بود. سطوح سرمی روی در بیماران زن مبتلا به RA بالاتر از زنان گروه کنترل بودند (۱۰).

1. Rheumatoid Arthritis
2. Super oxide Dismutase

مواد و روش ها

این مطالعه، یک مطالعه مورد-شاهدی می باشد. به این ترتیب که در یک مقطع زمانی تمامی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مراجعه کننده به یک مطب سرپایی روماتولوژی در شهر ساری مورد بررسی قرار می گیرند.

معیارهای ورود به مطالعه:

- ۱- تمامی بیماران مراجعه کننده به مطب سرپایی روماتولوژی
- ۲- گروه شاهد: افراد سالمی بودند که هیچگونه بیماری مفصلی تشخیص داده شده ای نداشتند.

معیارهای خروج از مطالعه:

- ۱- بیماران مبتلا به RA جوانی
- ۲- بیماران مبتلا به RA که همزمان سولفات روی یا پنی سیلین یا مولتی ویتامین-مینرال دریافت می کنند. در این بررسی ۸۰ نفر وارد مطالعه شدند که از بین آنها ۴۰ نفر به عنوان گروه مورد (مبتلا به RA) و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد به صورت تصادفی هدفدار انتخاب شدند. آنها از نظر سن و جنس همسان سازی شدند. مقدار ۱۰ میلی لیتر خون وریدی از تمام بیماران و شاهدان گرفته شد و درون لوله های آزمایشگاهی تفلونی دربار حاوی ماده ضد انعقاد اگزالات سدیم که اثری روی مس و روی نداشته، تا زمان آنالیز (حداکثر سه ماه) در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. بعد از جمع آوری نمونه ها، سطوح پلاسمائی روی و مس با دستگاه جذب اتمی اندازه گیری گردید.

بعد از دفریز کردن نمونه ها، از هر نمونه پلاسمایی یک میلی لیتر برای اندازه گیری فلز روی و ۲/۵ میلی لیتر برای اندازه گیری فلز مس جدا شد. استاندارد استفاده شده فلز روی و فلز مس (Merck) بوده است که ابتدا در

در عوض، برخی محققین در بررسی های دیگر سطح سرمی مس را طبیعی و یا پایین تر از افراد شاهد اعلام نمودند و تجویز مکمل مس را پیشنهاد کرده بودند. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۲ توسط Disilvestro و همکاران در آمریکا انجام شد، نشان دادند افزودن مکمل مس به رژیم غذایی بیماران RA باعث افزایش سطوح فعالیت Cu/Zn سوپراکسید دیسموتاز شده است که این آنزیم یک آنتی اکسیدانت بوده و در بهبود RA نقش وافری دارد (۱۱). در مطالعه ای مروری که توسط Caldwell TR در سال ۱۹۹۹ در مجله Rheum Dis Clin north Am به چاپ رسید مکمل مس و روی برای درمان RA پیشنهاد شد (۱۲).

در مطالعه ای دیگری که در سال ۲۰۰۳ در برزیل توسط Amancio روی ۴۱ بیمار با RA و ۲۳ نفر گروه کنترل انجام شد، سطوح سرمی روی و مس این افراد را با هم مقایسه و ارتباط آن با تعداد درگیری مفاصل شدت بیماری و طول مدت بیماری بررسی شد. در نتایج ارتباطی بین سطح سرمی روی و RA پیدا نکردند ولی سطح سرمی مس ارتباط مستقیم معنی داری ($P=0.001$) با تعداد درگیری های مفاصل و شدت بیماری داشت (۱۳).

با توجه به تناقضاتی که در مطالعات مختلف مشاهده می شود، این مطالعه به منظور یافتن میانگین میزان سطوح سرمی مس و روی و ارتباط بین این دو عنصر حیاتی در بیماری آرتریت روماتوئید جمعی از مراجعه کنندگان مازندرانی به کلینیک روماتولوژی می باشد تا بلکه بتوان راهکاری درمانی پیشنهاد داد و یا راه گشای مطالعات مکمل باشد.

در مقایسه میزان غلظت روی بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P=0.02$) ولی این تفاوت در میزان غلظت مس بین دو گروه مشاهده نشد. این تفاوت در مقایسه نسبت غلظت Zn/CU بین دو گروه معنی دار بود ($P=0.000$) (جدول شماره ۱).

در بررسی همبستگی میزان روی و مس و نسبت آنها در دو گروه شاهد و مورد، بین کاهش میانگین غلظت روی و افزایش میانگین غلظت مس در بیماران ارتباط معنی داری وجود نداشت (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱: مقایسه دموگرافیک و غلظت های روی و مس و نسبت آنان در بیماران و گروه شاهد

P value	گروه شاهد	گروه مورد	
۱	۳۵/۵	۳۵/۵	جنس (مرد/زن)
۰/۹	۱۴/۹±۴۱/۵	۱۴±۴۳/۷	سن (سال)
۰/۰۲	۳۶/۰±۱/۰۴	۰/۱۹±۰/۷۱	غلظت روی (PPm)
۰/۱۵	۰/۲±۱	۰/۳±۱/۰۸	غلظت مس (PPm)
۰/۰۰۰	۰/۳۶±۱/۰۵	۰/۲۸±۰/۷۱	غلظت روی به مس

PPm : Parts Per million

جدول شماره ۲: میزان همبستگی روی مس با یکدیگر و با نسبت غلظت روی به مس در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

غلظت روی (PPm)	غلظت مس (PPm)	غلظت روی به مس
۱	-۰/۰۰۸	۰/۸۵ **
۰	۰/۹۴۶	۰
۰/۰۰۸	۱	-۰/۴۸۸ **
۰/۹۴۶	۰	۰
۰/۸۵ **	-۰/۴۸۸ **	۱
۰	۰	۰

**= $P<0.00$

در بررسی غلظت روی و مس در سنین مختلف، مشخص شد با افزایش سن در گروه شاهد میزان غلظت پلاسمایی روی پایین تر از غلظت پلاسمایی مس می باشد

اسید نیتریک غلیظ حل کرده و با آب مقطر به حجم رسانده و سپس برای اندازه گیری سطوح سرمی عناصر روی و مس از محلول گلیسرول ۱۰ درصد برای حجم رساندن از بالن ژوژه های ۵ میلی لیتری استفاده شد و بعد از تکان دادن آهسته، غلظت مس و روی در پلاسمای خون بیماران توسط دستگاه اسپکترومتر جذب اتمی با شعله (FAAS) که به لامپ کاتد توخالی مجهز شده بود، اندازه گیری گردید. مدل دستگاه مورد نظر Analyst 100 Perkin Elmer بود که شرایط دستگاهی قبل از شروع کار بهینه گردید. سپس محلول های نمونه مستقیماً به دستگاه اسپیره شده و در طول موج های ۲۱۳/۹ و ۳۲۴/۸ نانومتر به ترتیب برای روی و مس مورد اندازه گیری قرار گرفتند.

بعد از به دست آمدن نتایج برای مقایسه میانگین غلظت های روی و مس در دو گروه بیمار و شاهد و بررسی تفاوت آنها از روش Student T test و برای بررسی همسان سازی بین سن و جنس بین دو گروه مورد و شاهد از روش Chi-square, Independent sample T test و برای بررسی ارتباط و همبستگی بین میانگین های غلظت روی و مس با روش Regression و Pearson correlation test با نرم افزار SPSS¹³ انجام شد و $P<0.05$ به عنوان اختلاف معنی دار در نظر گرفته می شد.

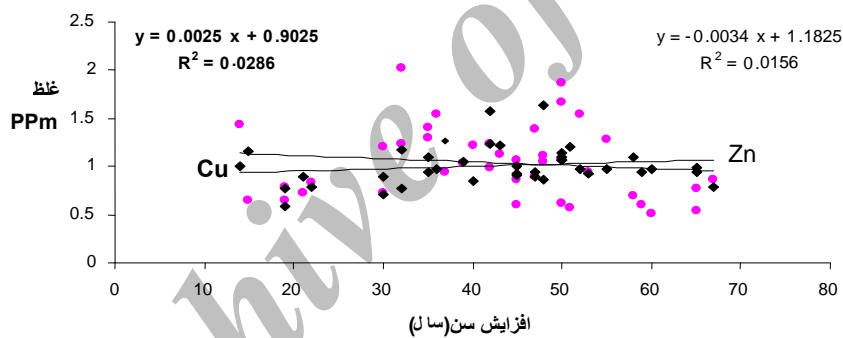
یافته ها

بعد از انتخاب شرایط ورود، تعداد ۴۰ نفر به عنوان گروه مورد (بیمار) و ۴۰ نفر به عنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. که از این تعداد در هر دو گروه تعداد مرد ۵ نفر و زن ۳۵ نفر بودند. میانگین سنی افراد شرکت کننده حدود ۴۲ سال بود که گروه سنی ۵۰ تا ۶۰ سال بیشترین گروه سنی در این مطالعه بودند. دو گروه از نظر سن و جنس با هم تفاوت معنی داری نداشتند (جدول شماره ۱).

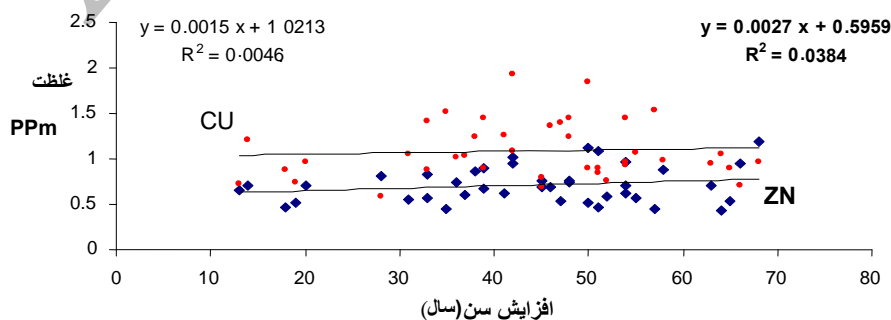
بحث

در مطالعه حاضر که روی ۴۰ بیمار مبتلا به RA و ۴۰ فرد شاهد انجام شد میزان مبتلایان به بیماری آرتریت روماتوئید در زنان چندین برابر بیشتر از مردان بوده است. (۸۸ درصد زنان در مقابل ۱۲ درصد مردان) علت این افزایش بیماری در خانم‌ها بروز بیش‌تر بیماری‌های اتوایمیون بوده و احتمالاً علت آن بواسطه وجود هورمون‌های خاص در این جنس می‌باشد. طوری که میزان شیوع RA تقریباً ۰/۸ درصد جمعیت بوده (بین ۰/۳ تا ۲/۱ درصد) ولی زنان تقریباً به میزان ۳ برابر بیش

ولی در سنین پایین‌تر این نتایج برعکس بوده و در سنین ۴۰ تا ۵۰ سال دو خط غلظتی یکدیگر را قطع می‌کنند. در هر حال تغییرات آنها در محدوده طبیعی بوده و از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند (نمودار شماره ۱). ولی غلظت پلاسمایی مس در تمام سنین در گروه مورد (بیماران آرتریت روماتوئید)، به طور معنی‌داری بالاتر از سطوح پلاسمایی روی بوده است ($P=0.000$). و سطح پلاسمایی هر دو عنصر با افزایش سن افزایش یافته و به موازات یکدیگر سیر صعودی را طی کردند (نمودار شماره ۲).



تصویر شماره ۱: غلظت روی و مس در مقابل افزایش سن در گروه شاهد



نمودار شماره ۲: غلظت روی و مس در مقابل افزایش سن در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید

ندارد، اما بین میانگین غلظت روی و نسبت غلظت روی به مس همبستگی معنی داری وجود دارد.

در اغلب بیماری‌ها غلظت این عناصر به تنهایی نمی‌تواند بیانگر بروز و یا شدت بیماری باشد در حالی که نسبت غلظت این دو عنصر ارتباط بهتری با بیماری‌ها دارد (۱۲). با توجه به اعداد همبستگی به دست آمده در جدول شماره ۲، کاهش روی در کاهش این نسبت موثرتر بوده یعنی هر قدر میزان روی کم می‌شود این نسبت کمتر شده و چون شیب صعودی آن بیشتر از شیب نزولی نمودار غلظت مس در مقابل نسبت روی به مس می‌باشد نشان دهنده این مطلب است که کاهش غلظت روی در این نسبت بسیار موثرتر از مس بوده است یعنی ارزش روی در اثرگذاری بر نسبت غلظت Zn/Cu بیشتر از مس بوده و در روند این بیماری تاثیرگذارتر می‌باشد.

همان‌طور که در نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود با افزایش سن در گروه شاهد، میزان غلظت پلاسمایی روی پایین‌تر از غلظت پلاسمایی مس می‌باشد ولی در سنین پایین‌تر این نتایج کمتر بوده و در سنین ۴۰ تا ۵۰ سال دو خط غلظتی یکدیگر را قطع می‌کنند. در هر حال تغییرات آنها در محدوده طبیعی بوده و از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند. ولی در بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید (نمودار شماره ۲)، غلظت پلاسمایی مس در تمام سنین به طور معنی داری بالاتر از سطوح پلاسمایی روی (Zn) بوده است ($P=0.00$) و سطح پلاسمایی هر دو عنصر با افزایش سن افزایش یافته و به موازات یکدیگر سیر صعودی را طی کردند. افزایش غلظت سرمی مس در مقایسه با گروه شاهد و کاهش معنی دار غلظت سرمی روی، در سنین بالا بیشتر مشهود است که با تراکم بیشتر بیماران در این سنین (۶۰-۵۰ سال) مطابقت دارد علت این موضوع بیشتر به کاهش غلظت روی در این بیماران بر می‌گردد.

از مردان مبتلا می‌شوند (۱) در بررسی نوع شغل افراد در بیماران مبتلا اغلب زنان درگیر این بیماری خانه‌دار بوده و عده کمی تحصیل کرده و در حد دیپلم بودند. علت آن را می‌توان در پراکندگی بیشتر زنان خانه‌دار در سنین بیماری (۶۰-۵۰ سال) و در جامعه کشوری خصوصاً شمال دانست. این افراد از نظر سن و جنس کاملاً همسان‌سازی شده بودند. میزان غلظت پلاسمایی عنصر روی (Zn) در بیماران مبتلا کمتر از گروه شاهد بود ($P=0.02$) که با نتایج و مشاهدات دیگر محققین برابری می‌کند (۸،۷). در مطالعه‌ای که Zoli A و همکارانش در سال ۱۹۹۸ در ایتالیا انجام دادند سطح سرمی مس و روی را در ۵۷ زن مبتلا به RA بررسی کردند، سطوح سرمی روی به طور معنی داری در مقایسه با گروه شاهد کمتر بوده است و همچنین ارتباط معکوسی بین سطوح سرمی روی و فاکتورهای التهابی وجود داشت. این محققین علت این ارتباط را تجمع پروتئین‌های حاوی روی (Zn) در مفاصل و در نتیجه کاهش غلظت سرمی روی دانستند (۱۴) ولی به نظر می‌رسد در افراد شرکت کننده در این مطالعه آهکی بودن خاک و عدم جذب روی در گندم و غلات و کم بودن این عنصر در نان که غذای اصلی مردم را تشکیل می‌دهد بی تاثیر نباشد (۵). در بررسی این افراد برخلاف اغلب مطالعات، غلظت مس گروه شاهد و مورد در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری مشاهده نشد ولی در مطالعات دیگر محققین اغلب غلظت مس در آنان بالا بوده و حتی با شدت بیماری ارتباط داشته است (۱۴،۹).

با توجه به جدول شماره ۲ بین میانگین غلظت روی و میانگین غلظت مس هیچگونه همبستگی وجود ندارد یعنی ممکن است همراه با افزایش مس، روی در بیماران کاهش یابد، اما این افزایش اثری در کم شدن روی و یا برعکس

حسینی دانشجوی دکتری عمومی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد. محققین این مطالعه بر خود لازم می‌دانند از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تامین هزینه طرح تحقیقاتی این پروژه تقدیر و تشکر نمایند. همچنین از سرکارخانم دکتر معصومه ابوالقاسمی به دلیل کمک در تهیه نمونه‌های شاهد و بیماران محترمی که در اجرای این پروژه همکاری نمودند سپاسگزاریم.

طبق مطالعه انجام شده و مقایسه آن با مطالعات دیگر و با توجه به کم بودن سطح روی در بیماران نسبت به گروه شاهد می‌توان مصرف مکمل روی را پیشنهاد کرد اما بایستی مطالعات وسیع‌تری در حد کارآزمایی بالینی انجام شود تا بتوان با اطمینان بیشتری اظهار نظر نمود.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه خانم نفیسه سادات

References

1. Kelly: Kelly, s *Textbook of Rheumatology* Vol, 1, 8th ed. Sanders company , 2005, 321-324.
2. Yang L, Yang X, Piao J, et al. Studies on zinc bioavailability from a representative diet in Chinese urban women of childbearing age using a double label stable isotop technique's. *Trace Elem Med Bio* 2005; 19: 159-164.
3. Mahan LK, Escott-Stump S, Krause S. *Food nutrition & Diet Therapy*. 11th ed. canada: Sanders Elsevier; 2004.
4. koda M, et al. *Applied Therapeutics*, 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, 36-41.
5. Malakoty M, Baybordi E, Mohamadiha H, Malakoti A, Khamesi A. "The Zinc, forgotten key element in the Plant, animal & human binge life" Technical magazine. 2001; N0:26, 7th Ed. P: 4.
6. Mazzetti I, Grigolo B, et al. Serum zinc superoxide dismutase levels in patients with RA., *In J Clin Lab Res* 1996; 26(4): 245-249.
7. Grennan DM, et al. Serum CU and Zn in RA and O.A. *NZ Med J* 1998; 23(9): 47-50.
8. Milanino R, et al. Cu and ZN status in Ra patients: studies of plasma, RBC, and urine and their relation ship to disease activity markers and pharmacological treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11(3): 271-281.
9. Brewer GJ. Anticopper therapy against cancer and disease of inflammation and fibrosis. *Drug Discov Today* 2005; 10(16): 1103-1109.
10. Hansson L, Hunnan S.A. the content of Ca, Mn, Cu, Pb, Cr, in the blood of patient with RA. *Scand J Rheumatol* 1975; 4(1): 33-38.
11. Disilvestro RA, et al. Effect of Copper supplementation on ceruloplasmin and Cu-Zn superoxide dismutase in free-

- living RA patients. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 177-180.
12. Caldwell JR. Venoms CU, Zn in the treatment of arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25(4): 919-928.
13. Amancio S, et al. Copper and zinc intake and serum levels in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(5): 706-712.
14. Zoli A, Altomonte L, et al. Serum zinc and copper inactive RA: correlation with interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatic* 1998; 17(5): 378-382.

Archive of SID