

**Ministry of High Education  
and Scientific Research  
University of Mosul  
College of Medicine**



# **Effects of Hydroxychloroquine as an Add-on Therapy on Oxidative Status and Some Inflammatory Markers in Patients with Rheumatoid Arthritis**

**A Thesis Submitted**

**to the Committee of Postgraduate Studies/ Department of pharmacology /  
College of Medicine/ University of Mosul**

**as Partial Fulfillment of the Requirements the Degree of Doctor of  
Philosophy in Pharmacology**

**By**

**Rawaa Jassim Ahmed Matloob**

**M.Sc( Pharmacology)**

**Supervised by**

**Assistant Professor**

**Dr. Zeina A. Muneim A. Majeed Al Thanoon**

**PhD (Pharmacology )**

---

**July ٢٠٢٢ A.D.**

**Dhul- Hijja ١٤٤٣ A.H.**

## Summary

The aim of this study was to evaluate the effects of hydroxychloroquine (HCQ) on Disease activity score (DAS), inflammatory markers {Erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum C-Reactive Protein (CRP), Interleukins (serum IL- $\gamma$ , serum IL- $\delta$ ), serum Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )}, oxidative stress markers {Total antioxidant status (serum TAS) and Malondialdehyde (MDA)} and lipid profile {serum lipid profile; Total Cholesterol, TG, HDL, LDL, VLDL, Atherogenic index (AI)} in patients with rheumatoid arthritis (RA) in comparison with control group.

To achieve the aim of the present study, a case control retrospective study was adopted from between November 2020 to July 2021. Sixty patients whose ages between (18-80) years of both sex and BMI, known to have RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria, and referred from private rheumatologist clinic were enrolled in this study. The patients were divided into two groups: the first group included thirty patients who used conventional therapy (methotrexate, (MTX) and prednisolone) plus hydroxychloroquine (group I) at dose 400 mg once daily. The second group was included thirty patients on conventional treatment (methotrexate and prednisolone) without using hydroxychloroquine (group II). Both groups were duration of therapies for 6 months. Another thirty apparently healthy individuals, non-smokers, matched for age and gender with the patients, were enrolled in the study as a control group (group III).

The effectiveness of both therapies on clinical course of the disease was assessed by using Disease Activity Score-28 (DAS-28) in the patients groups. All the studied groups were subjected to biochemical analysis (ESR, CRP, TAOS, MDA, TNF- $\alpha$ , IL- $\gamma$ , IL- $\delta$  and Lipid profile) measurements.

The results of the current study revealed non-significant difference in DAS- $\gamma^{\wedge}$  between group I and group II, highly significant improvement in group I in inflammatory markers {erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, Interleukin- $\gamma^{\beta}$ , Interleukin- $\gamma^{\beta}$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$  } in comparison with group II and group III, highly significant improvement in group I in MDA and non-significant differences in TAOS in comparison with group II and group III, highly significant deterioration in serum level of TG in group I in comparison with group II and group III. In addition, there are highly significant improvements in group I in CRP, TAOS, MDA, TNF- $\alpha$ , IL- $\gamma^{\beta}$ , IL- $\gamma^{\beta}$  in comparison to group II.

The main conclusions show there is non-significant difference in DAS- $\gamma^{\wedge}$  between group I and group II, highly significant improvement in inflammatory markers {erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein , Interleukin- $\gamma^{\beta}$ , Interleukin- $\gamma$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ }, oxidative stress parameter (MDA), and highly significant deterioration in TG concentrations compared with group I, group II and control group.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الطب

فرع الادوية

**تأثير الهيدروكسيكلوروكوين كعلاج مضاف على حالة جهد  
الأكسدة وبعض الدلالات الالتهابية في مرضى التهاب المفاصل  
الرتثوي**

رسالة مقدمة لمجلس فرع الادوية كلية الطب/ جامعة الموصل كجزء من

متطلبات نيل درجة الدكتوراه في فلسفة علم الادوية

من قبل

**روعة جاسم أحمد مطلوب**

(ماجستير الأدوية)

بإشراف

**استاذ مساعد الدكتورة زينة عبد المنعم عبد المجيد الذنون**

(دكتوراه ادوية)

## الخلاصة

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم آثار هيدروكسي كلوروكين (HCQ) على درجة نشاط المرض (DAS) ، ودلالات الالتهاب {معدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) ، والبروتين التفاعلي C في الدم (CRP) ، والإنترلوكينات (المصل  $\beta$ -1 IL ، والمصل  $\beta$ -6 IL) ، عامل تنخر ورم المصل نوع أ {TNF- $\alpha$  ، علامات الإجهاد التأكسدي {إجمالي حالة مضادات الأكسدة (TAOS في المصل) و (Malondialdehyde (MDA {صورة الدهون {صورة الدهون في الدم ؛ إجمالي الكوليسترول (TC ، TG ، HDL ، LDL ، VLDL ، مؤشر AI} في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) بالمقارنة مع مجموعة الضبط.

لتحقيق الهدف من هذه الدراسة ، تم اعتماد دراسة بأثر رجعي للحالة من تشرين الثاني ٢٠٢٠ إلى تموز ٢٠٢١. ستون مريضاً تتراوح أعمارهم بين (١٨-٨٠) عامًا من كلا الجنسين ، والمعروف أنهم مصابون بالتهاب المفاصل الروماتويدي وفقًا للكلية الأمريكية لأمراض الروماتيزم تم تسجيل معايير (ACR) ، والمحالة من عيادة أمراض الروماتيزم الخاصة في هذه الدراسة. تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين: المجموعة الأولى ضمت ثلاثين مريضاً استخدموا العلاج التقليدي (ميثوتريكسات ، (MTX) وبريدنيزولون) بالإضافة إلى هيدروكسي كلوروكين (المجموعة الأولى) بجرعة ٤٠٠ مجم مرة واحدة يومياً. ضمت المجموعة الثانية ثلاثين مريضاً خضعوا للعلاج التقليدي (ميثوتريكسات وبريدنيزولون) بدون استخدام هيدروكسي كلوروكين (المجموعة الثانية). كانت كلتا المجموعتين مدة العلاج لمدة ٦ أشهر. تم تسجيل ثلاثين شخصاً آخر يتمتعون بصحة جيدة ، وغير مدخنين ، متطابقين مع العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم مع المرضى ، في الدراسة كمجموعة ضابطة (المجموعة الثالثة).

تم تقييم فعالية كلا العلاجين على المسار السريري للمرض باستخدام درجة نشاط المرض ٢٨ (DAS-٢٨) في مجموعات المرضى. تم إخضاع جميع المجموعات المدروسة لقياسات التحليل الكيميائي الحيوي (ESR ، CRP ، TAOS ، MDA ، TNF- $\alpha$  ،  $\beta$ -1 IL ،  $\beta$ -6 IL و Lipid Profile).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية اختلافاً غير معنوي في DAS-٢٨ بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية ، وتحسناً كبيراً في المجموعة الأولى في دلالات الالتهاب {معدل ترسيب كريات الدم الحمراء ، البروتين التفاعلي C ، إنترلوكين  $\beta$ ١ ، إنترلوكين  $\beta$ -٦ ، الورم. عامل النخر- $\alpha$  }

بالمقارنة مع المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة ، تحسن كبير في المجموعة الأولى في MDA والاختلافات غير المعنوية في TAOS مقارنة مع المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة ، تدهور كبير في مستوى مصل TG في المجموعة الأولى في مقارنة مع المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة. بالإضافة إلى ذلك ، هناك تحسينات كبيرة للغاية في المجموعة الأولى في CRP و TAOS و MDA و  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  و  $IL-6\beta$  مقارنة بالمجموعة الثانية.

تظهر الاستنتاجات الرئيسية أن هناك فرقاً غير مهم في DAS-28 بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية ، وتحسناً كبيراً في دلالات الالتهاب {معدل ترسيب كرات الدم الحمراء ، البروتين التفاعلي C ، إنترلوكين  $\beta 1$  ، إنترلوكين  $\alpha 6$  ، عامل نخر الورم- $\alpha$  } ، معامل الإجهاد التأكسدي (MDA) ، وتدهور شديد الأهمية في تراكيز TG مقارنة بالمجموعة الأولى والمجموعة الثانية والمجموعة الضابطة.