

Ministry of Higher Education

University of Mosul

College of Medicine



**EVALUATION OF THE ROLE OF INTERLEUKIN-
6 AND HEPcidIN IN PATIENTS WITH
LYMPHOMA**

A Thesis Submitted
By

Anfal Saleh Muhammed Al-Jubory

To

The Council of the College of Medicine

University of Mosul

For the degree of

Master of science

In Pathology

Supervised By

Assistant Professor

Sanaa M. Taib Al Hayali

Abstract

Background:

Cytokines play a pivotal role in lymphoma because interleukin-6 (IL-6) induces expression of hepcidin, one of the principal regulators of iron metabolism. Aim of this study was to assess the level of IL-6 and hepcidin in newly diagnosed lymphoma patient in relation to their level in normal control subjects to evaluate the correlation between IL-6 and hepcidin with hemoglobin (Hb), stage of disease, B- symptoms, age and gender.

Patients and methods:

This is case-control study over seven month's period (October 2019- April 2020). A total of forty patients with lymphoma (newly diagnosed HL and NHL) attended to Ibn Sina Teaching Hospital and Private Clinics in Mosul and forty age and gender matched healthy controls were included in this study. Clinical data including full medical history and physical examination were registered, a venous blood sample was taken for complete blood count (CBC) (Hemoglobin(Hb), Red blood cell (RBC) indices, Reticulocyte %), IL-6 and hepcidin. All investigations were performed strictly according to standard technical procedure recommended by the manufactured information of each kit.

Results:

Hepcidin plasma levels were significantly higher in lymphoma patients when compared with controls ($P = 0.00$). In the group of patients with anemia, hepcidin levels inversely correlated with hemoglobin levels ($P = 0.04$). There was weak direct linear relationship between IL-6 level and hepcidin level in lymphoma patients ($p=0.09$). Higher hepcidin levels were detected in patients with more

aggressive disease characteristics: stage III-IV disease ($P = 0.01$), gender difference ($p=0.04$). Interlukin-6 level was high in lymphoma patients in comparison to healthy controls ($p=0.00$). It was significantly higher in lymphoma patients with anemia than those not anemic patients, IL-6 levels inversely correlated with hemoglobin levels ($p=0.03$). IL-6 plays an important role in the development of anemia in lymphoma. The adverse impact of elevated IL-6 is consistent with demonstration of higher level of IL-6 in patients with advanced stage of disease III-IV ($P = 0.04$). There was indirect correlation between IL-6 and B-symptoms ($P=0.05$).

Conclusions:

The findings suggest that in lymphoma, hepcidin is up regulated by IL-6. Elevated hepcidin levels result in iron restriction and signs of anemia of chronic inflammation although hepcidin-independent mechanisms donate to development of anemia in lymphoma. IL-6 and hepcidin level were high in lymphoma patients in comparison with control. The adverse impact of elevated IL-6 is consistent with demonstration of higher level of IL-6 in patients with advanced stage of disease and B-symptoms. The adverse impact of elevated hepcidin is consistent with demonstration of higher level of hepcidin in patients with advanced stage and gender difference.



وزارة التعليم العالي
جامعة الموصل
كلية الطب الموصل

تقييم دور الانترلوكين-٦ و الهيسيدين لدى مرضى
المصابين بالورم اللمفي

الباحث

د. انفال صالح محمد الجبوري

رسالة ماجستير

في

الطب/علم الامراض

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة سناء محمد طيب الحيالي

٢٠٢٠ م

١٤٤١ هـ

الخلاصة

تلعب السيتوكينات دورًا محوريًا في الورم اللمفي لأن الإنترلوكين ٦ يحث على التعبير عن الهيبسيدين ، وهو أحد المنظمات الرئيسية لاستقلاب الحديد .لقد درسنا مساهمة الهيبسيدين في فقر الدم في الورم اللمفي في تقييم مستوى الإنترلوكين ٦ والهيبسيدين في مرضى الورم اللمفي المشخص حديثًا فيما يتعلق بمستواهم في الشواهد (الأشخاص الطبيعيين) ولتقييم العلاقة بين الإنترلوكين ٦ والهيبسيدين مع الهيموجلوبين مرحلة المرض، أعراض ب ، العمر والجنس .

هذه دراسة حالات و شواهد على مدى ثمانية أشهر(أكتوبر ٢٠١٩ - أبريل ٢٠٢٠) بمشاركة أربعين مريضًا مصابًا الورم اللمفي (تم تشخيصهم حديثًا HL, NHL) من خلال حضورهم إلى مستشفى ابن سينا التعليمي والعيادات الخاصة في الموصل .وأدرج في هذه الدراسة أربعون مريضًا بالمقارنة مع شواهد الصحية المقابلة ، حيث تم تسجيل البيانات السريرية بما في ذلك التاريخ الطبي الكامل والفحص البدني، وأخذت عينة الدم الوريدي ل CBC (Hb,Retic%,RBC,Hepcidin,IL-٦) وتم إجراء جميع التحقيقات بدقة وفقًا للإجراء الفني القياسي الموصى بها من خلال المعلومات المصنعة لكل مجموعة.

كانت مستويات البلازما الهيبسيدين أعلى بشكل ملحوظ في مرضى سرطان الورم اللمفي مع الشواهد ($p=٠,٠٠$) في تقسيم مرضى فقر الدم، ارتبطت مستويات الهيبسيدين عكسياً بمستويات الهيموجلوبين ($p=٠,٠٤$) وكانت هناك علاقة خطية مباشرة ضعيفة بين مستوى الإنترلوكين ٦ ومستوى الهيبسيدين في مرضى الورم اللمفي ($p=٠,٠٩$).ولقد تم الكشف عن مستويات أعلى من الهيبسيدين في المرضى الذين يعانون من خصائص مرضية أكثر عدوانية:(المرحلة الثالثة - الرابعة من المرض) ($p=٠,٠١$)،والفرق بين الجنسين($p=٠,٠٤$).وكانت مستوى الإنترلوكين ٦ مرتفعاً في مرضى الورم اللمفي مقارنة بالشواهد الصحية ($p=٠,٠٠$) من ناحية ثانية، كان مستوى الإنترلوكين أعلى بشكل ملحوظ في مرضى الورم اللمفي الذين يعانون من فقر الدم بالمقارنة مع المرضى الذين لا يعانون من مرض فقر الدم، حيث تصبح مستويات الإنترلوكين ٦ مرتبطة عكسياً مع مستويات الهيموجلوبين ($p=٠,٠٣$).ويلعب الإنترلوكين ٦ دورًا مهمًا في تطور فقر الدم في الورم اللمفي .ويكون التأثير الضائر لارتفاع الإنترلوكين ٦ متوافق مع إظهار مستوى أعلى من الإنترلوكين ٦ في المرضى الذين يكونون في المرحلة المتقدمة الثالثة - الرابعة من المرض ($p=٠,٠٤$) . هناك علاقة ايجابية بين الإنترلوكين ٦ واعراض B ($p=٠,٠٠$)

تشير النتائج التي توصلنا إليها من خلال هذه الدراسة إلى انه في الورم اللمفي يتم تنظيم الهيبسيدين بواسطة الإنترلوكين ٦. حيث تؤدي مستويات الهيبسيدين المرتفعة بدورها إلى تقليل نسب الحديد و يالتالي ظهور علامات فقر الدم ذو الإلتهاب المزمن الناجم عن عوز الحديد على الرغم من أن الآليات المستقلة للهيبسيدين تتبرع لتطوير فقر الدم في الورم اللمفي. و كان مستوى الإنترلوكين ٦ و الهيبسيدين مرتفعًا في مرضى الورم اللمفي مقارنة بالشاهد. وتوصلت الدراسة ايضاً الى أن مستويات الإنترلوكين ٦ و الهيبسيدين أعلى بشكل ملحوظ في مرضى الورم اللمفي الذين يعانون من فقر الدم من أولئك الذين ليسوا مرضى فقر الدم، حيث يلعب الإنترلوكين ٦ والهيبسيدين دورًا مهمًا في الإصابة بفقر الدم في الأورام اللمفاوية. يتوافق التأثير الضائر لارتفاع الإنترلوكين ٦ مع إظهار مستوى أعلى من الإنترلوكين ٦ في المرضى الذين يعانون من مرحلة متقدمة من المرض. واعراض B . ويتوافق التأثير الضائر لارتفاع الهيبسيدين من ناحية أخرى مع إظهار مستوى أعلى من مادة الهيبسيدين في المرضى الذين يعانون من المرحلة المتقدمة والاختلاف بين الجنسين.