

بررسی وضعیت کلسیم سرم در بیماران مبتلا به پسوریازیس

دکتر حمیده هریرچی قدیم: استادیار پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: herizchih@TBZMED.ac.ir

دکتر فریده گلروشان: استادیار پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر شهلا بابائی نژاد بصیری: استادیار پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۴/۲۹، پذیرش: ۸۶/۳/۱

چکیده

زمینه و اهداف: پسوریازیس از بیماریهای شایع و مهم پوستی است که گاه موجب ابتلای خارج پوستی نظیر آرتрит نیز می شود. عوامل گوناگونی موجب تشدید آن و ناتوانی بیمار می گردند نظیر استرس، مصرف برخی دارو و نیز هیپوکلسمی. پژوهش حاضر به منظور بررسی هیپوکلسمی بعنوان یک عامل مهم تشدید پسوریازیس انجام شده است.

روش بررسی: در یک مطالعه مقایسه ای مقطعی در مرکز سینا از اردیبهشت ۱۳۷۹ تا اردیبهشت ۱۳۸۲، ۹۸ بیمار پسوریاتیکی بستری در بخش پوست با ۱۰۰ بیمار که به علل دیگر در همان مرکز بستری شده و از نظر سن و جنس با مطابق بودند مقایسه شدند. نوع بالینی پسوریازیس، سن و جنسیت بیماران مبتلا و نیز سطوح کلسیم و آلبومین سرم در هر دو گروه ثبت گردید. نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون مجذور کای مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته ها: از کل ۹۸ بیمار پسوریاتیکی ۳۷/۲٪ کلسیم سرم پایین داشته و در ۶۳/۷٪ کلسیم سرم نرمال بود. مودی از هیپوکلسمی وجود نداشت. در گروه شاهد ۹٪ بیماران هیپوکلسمیک، ۸۹٪ نورموکلسمیک و ۲٪ هیپرکلسمیک بودند. در بیماران پسوریاتیکی هیپوکلسمیک، ۶۴/۹٪ سطوح آلبومین سرم پایین داشتند در حالیکه در گروه شاهد میزان آلبومین سرم در تمام بیماران در محدوده نرمال بوده است.

نتیجه گیری: از آنجا که هیپوکلسمی از عوامل مهم تشدید پسوریازیس محسوب می شود بهتر است نقش ترکیبات ویتامین دی نظیر کالسیپترویل در درمان بیماران و نیز مصرف منابع کلسیم در رژیم روزانه ایشان مورد توجه واقع شود.

کلید واژه ها: پسوریازیس، کلسیم سرم، عوامل تشدید کننده

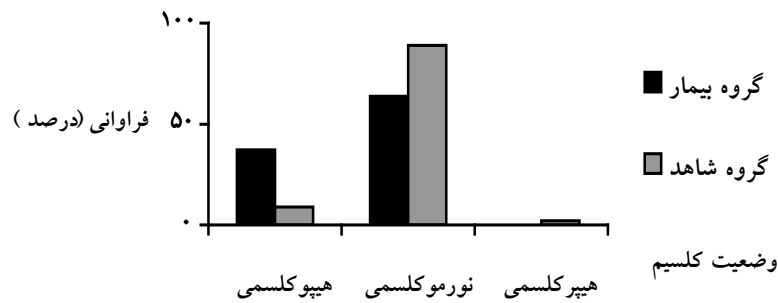
مقدمه

اردیبهشت ماه ۱۳۸۲ در بخش پوست بیمارستان سینا بستری شده و گروه شاهد ۱۰۰ نفر از بیماران بستری غیر پسوریاتیکی همان مرکز که از نظر تعداد مرد و زن و محدوده سنی با گروه بیمار همخوانی داشته و در هیچکدام اختلال متابولیسم کلسیم بهر علت مطرح نبود را در بر می گرفت. در هر دو گروه سطوح کلسیم و آلبومین سرم اندازه گیری شد. کلیه آزمایشات در آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان سینا انجام گرفته که محدوده کلسیم نرمال سرم با توجه به کیت های موجود ۸/۲ تا ۱۰/۵ میلی گرم در دسی لیتر و شامل کلسیم یونیزه بوده است. متغیرهای دیگر مورد بررسی نوع پسوریازیس، سطح کلسیم سرم با توجه به نوع پسوریازیس و در گروه مورد مصرف کلسیم در رژیم غذایی روزانه و نیز وجود دردهای عضلانی و استخوانی در فرد بوده است.

بیماری پسوریازیس از بیماریهای مهم و شایع پوستی است که در اثر ازدیاد تکثیر سلولهای اپیدرمی ایجاد می شود. تشدید بیماری با عوامل گوناگون ممکن است که گاه منجر به گسترش ضایعات و حتی ایجاد اریترودرمی (ابتلای بیش از ۹۰٪ سطح پوست بدن) و نیز بستری شدن بیمار می گردد. بدیهی است که نتیجه آن تشدید، انواع ناتوانی ها و نیز تحمیل هزینه های گزاف برای بیمار است. نشان داده شده که کاهش کلسیم سرم در بیشتر بیماران موجب تشدید و گسترش ضایعات می گردد (۱) و بر این مبنا استفاده از ترکیبات ویتامین دی سیستمیک و نیز کلسیم خوراکی برای درمان پیشنهاد شده است (۲). از آنجا که بررسی اخیر در مورد سطح کلسیم سرم در بیماران مبتلا به پسوریازیس منطبقه وجود نداشت، لذا این مطالعه به منظور مطالعه متغیر فوق انجام شده است.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر بصورت مورد شاهدهی انجام شده و گروه مورد شامل ۹۸ بیمار پسوریاتیکی که طی اردیبهشت ماه ۱۳۷۹ تا



نمودار ۱: فراوانی وضعیت کلسیم در بیماران مبتلا به پسونریزیس و گروه شاهد

جدول ۱: فراوانی وضعیت کلسیم سرم (به درصد فراوانی) در بیماران بستری دچار پسونریزیس

وضعیت کلسیم سرم	نوع بالینی پسونریزیک	
	هیپوکلسمی	کلسیم نرمال
هیپر کلسمی	-	-
هیپوکلسمی	٪۱۴/۲	٪۸۵/۸
کلسیم نرمال	٪۵۰	-
هیپر کلسمی	٪۱۰۰	-
هیپوکلسمی	٪۵۷/۱	٪۴۲/۹

یافته ها

مصرف بسیار ناچیز داشتند. در تمام بیماران گروه شاهد آلبومین سرم در محدوده نرمال بود.

بحث

پسونریزیس از بیماریهای مهم و شایع پوستی است که جزو گروه بیماریهای اریتماتواسکوامو (بیماریهایی که هم قرمزی و هم پوسته گذاری وجود دارد) طبقه بندی می شود از سوی دیگر از آنجا که در این بیماری درصد سلولهای بازال اپیدرم که در میتوز شرکت می کنند افزایش می یابد، جزو بیماریهای هیپرپرولیفراتیو تقسیم بندی می شود. از نظر علل موجود پسونریزیس، علت اصلی ناشناخته است، اما علل گوناگونی نظیر بروز فامیلی و همراهی با برخی آنتی ژنهای لکوسیت های انسانی (HLA) ذکر شده مثلاً بروز پسونریزیس وولگاریس با بروز HLA-CW6 همراه بوده است. نقش $TNF\ \alpha$ و $IL\ 8$ (۱ و ۳) نیز در ایجاد ضایعات مطرح شده است. حداکثر بروز پسونریزیس در ۱۶ تا ۲۲ سالگی و نیز ۵۷ تا ۶۰ سالگی بوده و در هر دو جنس به یک نسبت رخ می دهد. شایعترین محل بروز ضایعات پسونریزیس وولگاریس که شایعترین فرم بالینی است، سطوح اکستانسور اندامها بویژه آرنج و زانو، ناحیه لومبوساکرال و کف سر می باشند. ضایعات بصورت پلاکهای قرمز رنگ با پوسته های ورقه ورقه و تفره ای رنگ است. علل گوناگونی موجب تشدید و گسترش ضایعات پوستی

از ۹۸ بیمار بستری، ۴۳ نفر (٪۴۳/۸) مبتلا به پسونریزیس وولگاریس، ۳۸ نفر (٪۳۸/۷) پسونریزیس پوستولر منتشر، ۴ نفر (٪۴/۰۸) مبتلا به پسونریزیس اریترودرمیک و ۱۴ نفر (٪۱۴/۲) مبتلا به پسونریزیس وولگاریس همراه آرتريت پسونریزیک بوده اند. براساس سطح کلسیم سرم بیماران به ۳ گروه هیپوکلسمیک (کلسیم سرم پایین)، نورموکلسمیک (سطح کلسیم طبیعی) و هیپرکلسمیک (سطح کلسیم بالاتر از حد طبیعی) تقسیم شدند. مورد هیپرکلسمی مشاهده نشد. از کل ۹۸ بیمار بستری در ۳۷ بیمار (٪۳۷/۲) کلسیم سرم پایین بود ولی گروه شاهد فراوانی هیپوکلسمی تنها ۹٪ بود (نمودار ۱).

سطوح کلسیم سرم به تفکیک انواع پسونریزیس در جدول ۱ ذکر شده است ($P \leq 0/5$). چنانچه ملاحظه می شود فراوانی هیپوکلسمی در انواع شدیدتر پسونریزیس (نظیر پسونریزیس پوستولر منتشر و اریترودرمیک) بیشتر است.

نتایج بررسی متغیرهای دیگر مورد بررسی به شرح زیر است: از کل ۳۷ بیمار دچار کاهش کلسیم سرم، ۲۱ نفر (٪۵۶/۸) مذکر و ۱۶ نفر (٪۴۲/۳) مؤنث بوده اند. در بیماران هیپوکلسمیک ۲۴ بیمار (٪۶۴/۹) سطح آلبومین سرمی پایین داشتند. ۲۲ نفر (٪۵۹/۶) از بیماران هیپوکلسمیک دچار دردهای منتشر عضلانی و اسکلتی و نیز کمر درد بودند. ۲۶ نفر (٪۷۲/۷) از بیماران هیپوکلسمیک در رژیم غذایی روزانه خود از منابع کلسیم استفاده نمی نمودند و یا

1. Tumour necrozing factor – alpha
2. Interleukin - 8

نظیر ديلتيازيم نیز در برخی بیماران منجر به بروز راشهای پسوریازیس فرم شده با قطع دارو ضایعات بهبود یافته اند (۱۴). طبق نتایج بررسی حاضر سطح کلسیم سرم در تمام بیماران اريترودرمیک و نیز نیمی از بیماران مبتلا به نوع پوستولر منتشر پایین بوده است که با پژوهش های دیگر همخوانی دارد (۱۴، ۱۵). بعلاوه فراوانی هیپوکلسمی در گروه شاهد بوضوح کمتر از گروه مورد است (۹٪ در مقابل ۳۷٪). از آنجا که اريترودرمی و پسوریاتیکی پوستولر منتشر از انواع شدیدتر پسوریازیس محسوب می شوند فراوانی بیشتر هیپوکلسمی در بیماران قابل توجه بوده و می توان هیپوکلسمی را یکی از علل تشدید و یا گسترش ضایعات در نظر گرفت. لذا در تمام بیماران جایگزینی کلسیم انجام شده است. بعلاوه چنانچه قبلاً متذکر شدیم در بیماران دچار هیپوآلبومینمی بهتر است مقادیر تصحیح شده کلسیم یونیزه سرم محاسبه گردد که با وجود تصحیح ارقام تنها در تعداد معدودی از بیماران مقدار کلسیم در محدوده نرمال قرار می گرفت که عملاً قابل چشم پوشی بود. بر طبق همین شواهد ترکیبات ویتامین دی نظیر کالسیوتریول در درمان پسوریازیس پیشنهاد شده است. آنالوگهای ویتامین D علاوه بر تعادل کلسیم در کنترل تکثیر و تمایز سلولی نقش مهمی دارند (۱۹-۱۶). بعلاوه ویتامین D موجب تسهیل ورود کلسیم بداخل سلولها (از طریق پروتئینهای وابسته به کلسیم) شده اثرات هورمونی خود را در تمایز سلولی اعمال می کند (۱۹). مکانیسم اثر دیگر این ترکیبات خواص تعدیل ایمنی آنهاست (۲۰). بنابراین آنالوگهای ویتامین دی با مکانیسمهای گوناگون موجب بهبود ضایعات پسوریاتیکی می شوند (۲۱).

نتیجه گیری

با توجه به مطالب فوق، بهتر است در رژیم غذایی روزانه بیماران مبتلا به پسوریازیس لبنیات بعنوان منابع کلسیم گنجانده شوند. بعلاوه از آنجا که ترکیبات ویتامین D نظیر کالسیوتریول بیشتر داروهای موضعی بوده و فاقد عوارض سیستمیک شدید می باشند لازم است نقش آنها در درمان ضایعات پسوریاتیکی بیشتر مورد توجه واقع شود. مورد مهم دیگر در نظر گرفتن هیپوکلسمی بعنوان یک فاکتور مهم در صورت تشدید ضایعات پسوریازیس است.

پسوریازیس می شوند از جمله: هیجان و استرس، داروهای نظیر بتابولکرها، داروهای مانند آنتی مالاریاها و لیتیوم و داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی، عفونتها بویژه عفونتهای استرپتوکوکی گلو، تغییرات هورمونی نظیر زایمان و یائسگی، ضربه، مصرف الکل و سیگار، سندرم نقص ایمنی اکتسابی (ایدز) و فاکتورهای متابولیک. از فاکتورهای متابولیک، مطالعات گوناگونی رابطه نزدیک پسوریازیس و سطح کلسیم سرم را ثابت کرده اند (۱) تحقیقات نشان داده اند که بدنبال پاراتیروئیدکتومی و هیپوکلسمی ناشی از آن پسوریازیس تشدید می یابد (۴). بطوریکه از تظاهرات هیپوپاراتیروئیدسم تشدید پسوریازیس و درمانیت اتوییک ذکر شده است (۵) از سوی دیگر هیپوکلسمی ممکن است منجر به بروز انواع پسوریازیس پوستولر ژنرالیزه گردد (۱، ۴، ۶). باید دانست که کلسیم داخل سلولها در میتوکندری، رتیکولوم سارکو پلاسمیک و رتیکولوم اندوپلاسمیک نگهداری می شود. با فعال شدن رسپتورهای غشاء سیتوپلاسمی سلول، کلسیم دوباره در سیتوزول آزاد می شود. در صورت کاهش غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی، یا بطور فعال از ذخایر درون سلولی آزاد می شود یا بطور فعال و با واسطه آدنوزین تری فسفاتاز وارد سلول می گردد (۷). حدود ۴۵٪ کلسیم سرم به آلبومین وصل می شود بنابراین سطح کلسیم سرم بویژه کلسیم یونیزه به سطح آلبومین سرم بستگی داشته و همواره هنگام سنجش سطح کلسیم سرم بهتر است آلبومین سرم نیز اندازه گیری شود. در شرایط هیپو آلبومینمی برای حصول اعداد واقعی کلسیم عدد اندازه گیری شده باید تصحیح شود (۸). طبق منابع شواهد فراوانی در مورد دخالت نوکلئوتیدها در پاتوژنز بیماری پسوریازیس وجود دارد بطوریکه در بیماران پسوریاتیکی کاهش سطح آدنوزین مونوفسفات حلقوی منجر به افزایش پرولیفراسیون سلولی می شود (۹) و بنظر می رسد افزایش فعالیت فسفریلازکیناز که در متابولیسم آدنوزین تری فسفاتاز دخیل است منجر به تشدید پسوریازیس شده و کاهش فعالیت به واسطه درمان با کالسیوتریول منجر به بهبود پسوریازیس می گردد که به تغییرات متابولیسم کلسیم نسبت داده می شود (۱۰). تحقیقات فراوانی نقش کلسیم در کنترل تکثیر و تمایز سلولی را نشان داده اند (۱۱ و ۱۲) از سوی دیگر اندازه گیری غلظت کلسیم ایدرم در افراد دچار پسوریازیس نشان داده که میزان این ماده کم بوده و نقص تمایز سلولی (پاراکراتوز) در چنین حالتی توجه می گردد (۱۳). تجویز برخی داروهای مسدود کننده کانالهای کلسیمی

References

1. Burns T, Breatnach S, Cox N, Griffiths C, Rook's *Textbook of Dermatology*. 7th ed. Italy, Blackwell Science, 2004; pp: 35.1-35.6
2. Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. USA; Mc GrawHill, 2003, p. 418
3. Maurice PD, Camp RD, Allen BR. The metabolism of leukotiene B4 by Peripheral blood polymorphonuclear leukocytes in psoriasis. *prostaglandins*. 1987; 33(6): 807-78

4. Kawamura A, Kinoshita MT, Susuki. Generalized pustular psoriasis with hypothyroidism, *Eur. J. Dermatol.* 1999; **9**(7): 574-6
5. Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. USA; Mc GrawHill, 2003, p.1665
6. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991; **127**(9): 1339-45
7. De Groot LJ, Jameson JL, Burger HG, Loriaux DL, Marshal JC, Melmed S. *Endocrinology* 4th ed. USA; Saunders, 2001; p.1030
8. Beers MH, Jones TV. Calcium metabolism. Disorders of Mineral Metabolism and endocrine disorders. Merck Manual of Geriatrics. <http://www.merck.com/mrkshared/mmg/sec8/ch58/ch58b.jsp>
9. Raynaud F, Evain-Brion D, Gerbaud P, Marciano D, Gorin I, Liapi C. Oxidative Modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: Possible role in psoriasis. *Free Radic Biol. Med.* 1997; **22**(4): 623-32
10. Heng MC, Song Mk, Harker J, Heng MK. Drug induced supression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol.* 2000; **143**(5): 937-49
11. Bikle DD, NGD, Tu CL, Oda Y, Xie Z. Calcium and vit D- regulated keratinocyte differentiation. *Mol cell Endocrinol.* 25; **177**; (1-2): 161-71
12. Missaen L, Robberecht W, Van Den Bosch L, Callewaert C, Parys TB, Wuytack F; et al. Abnormal intracellular Ca (2+) homeostasis and disease. *Cell Calcium.* 2000; **28**(1): 1-21
13. Menon GK. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. *Arch. Dermatol.* 1991; **127**: 57-63
14. Kitamura K, Kinases HM. Cutaneous reactions induced by calcium channel blockers. High frequency of psoriasis form eruptions. *J. Dermatol.* 1993; **20**: 279-86
15. خدائینی ع. بررسی کلسیم و اسید اوریک خون بیماران مبتلا به پسوریازیس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز ۱۳۷۵، شماره ۳۱، صص ۸-۱۷
16. Habif TP. *Clinical Dermatology* 4th ed. USA, Mosby, 2004; pp: 223-4
17. Gumowski- sunek D, Rizzoli R, Saurat JH. Effects of topical calcipotriol on calcium metabolism in psoriatic patients: Comparison with oral calcitriol. *Dermatologica.* 1991; **183**(4): 275-9
18. Freedberg IM, Eisen Az, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SL. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* 6th ed. USA; Mc GrawHill, 2003, p.422
19. Matsunaga T, Yamamoto M, Mimura H, Ohta T, Kiyoy M, Naruchi T, et al. 1,24-dihydroxyvitamin D3, a novel active for vitamin D3 with high activity for inducing epidermal differentiation but decreased hypercalcemic activity. *Dermatol.* 1990; **17**(3): 135-42
20. Britlner B. 1 alpha 25(OH)2 vit D3 increases intracellular calcium in human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 1991; **124**: 230-35
21. Guihou JJ. The therapeutic effects of vitamin D3 and its analogues in psoriasis. *Expert Opin Invest. Drugs.* 1998; **7**(1): 77-84