

سطح اندوتلین ۱ (ET-1) در بیماران مبتلا به اسکرودرمی با و بدون زخم نوک انگشتان

*مهرداد آقایی *فرهاد غریب دوست ***حبیب زینی *معصومه اخلاقی *سیما صدیقی
*عبدالرحمان رستمیان ***ناصر اقدمی ***مهديه شجاع
*عضو هیئت علمی، گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
* عضو هیئت علمی، گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** عضو هیئت علمی، گروه روماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی گیلان،
*** پزشک عمومی، مرکز تحقیقات استئوپوروز دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** محقق، مرکز تحقیقات استئوپوروز دانشگاه علوم پزشکی تهران

آدرس: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات استئوپوروز دانشگاه علوم پزشکی تهران
Mahdih.shojaa_mw@yahoo.com

مقدمه: اسکرودرمی یک اختلال سیستمیک با علل ناشناخته می باشد که با ضخیم شدن پوست و درگیری ارگان های داخلی مشخص می شود. اندوتلین ۱ (ET-1) در فیبروزی شدن پوست بیماران مبتلا موثر می باشد. این مطالعه با هدف بررسی سطح اندوتلین ۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی با زخم نوک انگشتان و مقایسه آن با بیماران مبتلا به اسکرودرمی بدون زخم نوک انگشتان انجام شده است.

روش کار: مطالعه حاضر از نوع توصیفی- تحلیلی است که به صورت مقطعی در سال ۸۴-۸۵ روی ۹۵ بیمار مبتلا به اسکرودرمی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان شریعتی تهران انجام شد. پس از تکمیل پرسش نامه، پنج سی سی نمونه خون از بیماران گرفته و سطح اندوتلین ۱ پلاسما اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون های آماری مناسب مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها: نتایج تحقیق بین سن افراد و میانگین سطح اندوتلین ۱ رابطه آماری معنی داری نشان نداد. بیماران بر اساس وجود و یا عدم وجود زخم در نوک انگشتان به دو گروه تقسیم شدند. میانگین سطح اندوتلین ۱ در حالت وجود زخم در نوک انگشتان، تعداد اسکارهای زخم و وجود هم زمان اسکار و زخم در نوک انگشتان دست یا پا رابطه معنی داری نشان داد.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به این که در مطالعه حاضر، سطح اندوتلین ۱ در بیماران دارای زخم نوک انگشتان به طور معنی داری از بیماران بدون زخم بیش تر بود، به نظر می رسد افزایش سطح اندوتلین ۱ در ایجاد آسیب های عروقی و در نتیجه فیبروز و ضخیم شدن پوست در بیماران مبتلا به اسکرودرمی موثر باشد.

واژگان کلیدی: اسکرودرمی، اندوتلین، زخم، انگشت

مقدمه

اسکلرودرمی یک اختلال سیستمیک با علل ناشناخته می باشد که با ضخیم شدن پوست در اثر تجمع بافت همبند و درگیری ارگان های احشایی شامل مجرای گوارشی، ریه ها، قلب و کلیه ها مشخص می شود. این بیماری با التهاب، فیروز و تغییرات دژنراتیو در جدار عروق، پوست و سینوویوم نیز همراه است (5-1). بیماران مبتلا، دچار درد زیاد، خستگی و علائم افسردگی می باشند (6). اسکلروز سیستمیک زیر مجموعه ای از اسکلرودرمی است که شامل دو زیر گروه می باشد: نوع منتشر که با پیدایش سریع ضخیم شدگی پوست در بخش های ابتدایی و انتهایی اندام ها، صورت و تنه همراه می باشد و نوع محدود که ضخیم شدگی تنها قسمت انتهایی اندام ها و با وسعت کم تر صورت و گردن را درگیر می کند (8 و 7). بالا بودن شیوع بیماری در بعضی از گروه های نژادی خاص، نقش عوامل ژنتیکی را مطرح کرده است. از طرف دیگر عوامل محیطی نیز در بروز آن دخیل می باشند (5). بروز اسکلرودرمی در سال های اخیر افزایش یافته است که علت آن را می تواند پیشرفت در شناسایی موارد خفیف اعلام کرد (9). شیوع اسکلرودرمی بسیار متفاوت بوده به طوری که از هفت مورد تا ۴۸۹ مورد در میلیون متغیر می باشد (10). بروز این بیماری در آمریکا ۱۹.۳ مورد به ازای هر یک میلیون نفر در سال و شیوع آن ۲۴۲ نفر در میلیون گزارش شده است (11). سن شروع بیماری متغیر است، اما به ندرت در کودکان و مردان کم تر از ۳۵ سال اتفاق می افتد (12). بیماری به طور غالب در زنان مشاهده می شود. بیش ترین سن شروع در زنان سفید پوست ۴۵-۵۴ سالگی و در زنان سیاه پوست ۴۴-۳۵ سالگی می باشد (13). سطح اندوتلین ۱ پلاسما در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی افزایش می یابد (۱۶ و ۱۵). این پپتید از طریق تنظیم عامل های رشد عروقی و تغییر وضعیت عروق، سبب صدمه به عروق می شود و در فیروزی شدن پوست در بیماران مبتلا نقش دارد (14-16). با توجه به نبود مطالعات مشابه پژوهش حاضر در کشور، در این تحقیق سطح اندوتلین 1 در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی با زخم نوک انگشتان با بیماران مبتلا به اسکلرودرمی بدون زخم نوک انگشتان مقایسه شده است.

روش کار

مطالعه توصیفی- تحلیلی حاضر به صورت مقطعی طی سال ۸۴-۸۵ بر روی کلیه بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی مراجعه کننده به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان شریعتی تهران که با رضایت شخصی خود وارد مطالعه شده بودند، انجام شد. تشخیص بیماری با استفاده از معیار (American College of Rheumatology) تایید شد. کلیه بیماران مبتلا به اسکلوئودرمی با و بدون زخم انگشتان وارد مطالعه شدند. بیمارانی که در شش ماه گذشته جراحی قلب و عروق، هرگونه دستکاری عروقی، عفونت های شدید منجر به بستری و یا سندرم همپوشانی داشتند از مطالعه خارج شدند. در مجموع ۹۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که برخی از آن ها دچار اسکلوئودرمی با ضایعه عروقی محیطی واضح از نظر بالینی بودند و بقیه در زمان مطالعه ضایعه عروقی واضحی نداشتند. پس از اخذ رضایت نامه کتبی و انجام مصاحبه، پرسش نامه توسط بیماران تکمیل شد. متغیر های مورد بررسی شامل سن، جنس، زخم نوک انگشتان، تعداد زخم ها، وجود اسکار، تعداد اسکارها و ضخامت پوست نوک انگشتان بود. پنج سی سی خون وریدی نیز از بیماران گرفته و بدون درنگ در لوله های محتوی EDTA و Aprotinin ریخته و سانتریفوژ شد. سپس پلاسماي خون جدا و در لوله های پلاستیکی در درجه حرارت ۲۰- نگهداری شد. در نهایت سطح اندوتلین ۱ با روش الیزا و با استفاده از کیت های مخصوص اندازه گرفته شد. پس از جمع آوری نتایج آزمایش و اطلاعات پرسش نامه، داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۳ و آزمون های آماری از جمله t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرینوف تأیید شد. سطح معنی داری برای تمامی آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سنی ۹۵ بیمار مبتلا، ۳۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۲۹ سال و حداقل سن افراد مورد مطالعه ۱۷ و حداکثر ۷۲ سال بود. ۹۶ درصد از افراد مبتلا به اسکلوئودرمی زن بودند. نتایج نشان داد بین سن افراد و میانگین سطح اندوتلین ۱ (25.24 ± 9.47) رابطه آماری معنی داری وجود ندارد. همچنین بین میانگین سطح اندوتلین ۱ و ضخامت پوست افراد مبتلا رابطه معنی داری مشاهده نشد ($P=0.82$). در مطالعه حاضر بیماران بر اساس وجود و یا عدم وجود زخم در نوک انگشتان به دو گروه تقسیم شدند: گروه ۱ شامل ۱۷ نفر (۱۸ درصد) که در زمان مطالعه دارای زخم نوک انگشتان دست و پا بودند و گروه ۲

شامل ۷۸ نفر (۸۲ درصد) که بدون زخم نوک انگشتان بودند. میانگین سطح اندوتلین ۱ در بیماران دارای زخم در نوک انگشتان نسبت به بیماران فاقد زخم بیش تر بود و رابطه معنی داری را نشان داد ($P < 0.05$). رابطه بین سطح اندوتلین ۱ و تعداد اسکارهای زخم در دست و پای بیماران از نظر آماری معنی دار بود (جدول ۱). همچنین میانگین سطح اندوتلین ۱ در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی با وجود همزمان اسکار و زخم در نوک انگشتان دست یا پا نیز رابطه معنی داری نشان داد.

جدول: میانگین سطح اندوتلین ۱ در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی بر حسب وجود زخم، اسکار و یا هر دو به صورت هم زمان در نوک انگشتان دست یا پا

P-value	مقدار T	میانگین سطح اندوتلین ۱ (\pm) fmol/ml (انحراف معیار)	تعداد (%)	متغیر	
				دارد	ندارد
<0.05	2.94	39.52 \pm 16.89	۱۷ (۱۸)	دارد	زخم نوک انگشتان
		18.01 \pm 5.83	۷۸ (۸۲)	ندارد	
0.01	۲.۶۳	۲۶/۹۱ \pm ۷.۱۳	۶۶ (۶۹)	دارد	اسکار
		۱۰/۸۵ \pm ۸.۳۲	۲۹ (۳۱)	ندارد	
<0.05	3.23	۴۱/۸۷ \pm 16.80	۱۶ (۱۷)	دارد	وجود هم زمان زخم و اسکار
		۱۷/۹۸ \pm 5.76	۷۹ (۸۳)	ندارد	

بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق بین برخی عامل ها از قبیل سن و ضخامت پوست افراد با میانگین سطح اندوتلین رابطه آماری معنی داری نشان نداد. همان طور که پیش تر اشاره شد، اندوتلین ۱ از طریق تنظیم عامل های رشد عروقی و تغییر وضعیت عروق، سبب صدمه به عروق می شود. در سال های اخیر نقش اندوتلین ۱ به عنوان یک عامل ایجاد درگیری عروقی در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی مورد توجه قرار گرفته است (16). بر اساس بررسی های انجام شده، در خصوص رابطه سطح اندوتلین با وجود و یا عدم وجود زخم نوک انگشتان در بیماران مبتلا به اسکلرودرمی مطالعات اندکی وجود دارد. بررسی ها نشان می

دهد اسکرودرمی غالباً در زنان مشاهده می شود(18). در بررسی که توسط کلیم در بیماران مبتلا به اسکرودرمی در کره انجام گرفت، ۸۴ درصد شرکت کنندگان را زنان تشکیل می دادند که به یافته مطالعه حاضر نزدیک می باشد (19). تخمین زده می شود، ۳۰ تا ۴۰ درصد افراد مبتلا به اسکرودرمی دچار زخم انگشتان دست و پا شوند(20) که با فراوانی ۱۸ درصدی زخم های گوچه گذار در مطالعه حاضر تفاوت دارد. مطالعات مختلف نشان داده اند سطح اندوتلین در بیماران مبتلا به اسکرودرمی نسبت به افراد سالم به طور معنی داری بیش تر می باشد(۲۳-۲۲). در پژوهشی که سولی بر روی بیماران مبتلا به اسکرودرمی در ایتالیا انجام داد، سطح اندوتلین پلازما با میزان زخم های نوک انگشتان رابطه معنی داری داشت که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد(۲۴). یافته های کلیم نیز در تائید نتایج بررسی حاضر می باشد(19). در این مطالعه، سطح اندوتلین ۱ با تعداد زخم ها و اسکارهای نوک انگشتان ارتباط معنی داری نشان داد که مطالعه ای در این خصوص یافت نشد. با توجه به موارد فوق به نظر می رسد افزایش سطح اندوتلین ۱، شرط لازم و کافی برای ایجاد آسیب های عروقی و در نتیجه فیروز و ضخیم شدن پوست در بیماران مبتلا به اسکرودرمی باشد.

مقایسه نتایج این مطالعه و با مطالعات مشابه نشان از افزایش سطح اندوتلین ۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی داشته و میزان آن با توجه به شدت و علائم بیماری متفاوت می باشد. شاید بتوان از میزان اندوتلین ۱ به عنوان یک معیار برای تشخیص و شدت بیماری استفاده کرد. پیشنهاد می شود با مطالعات کوهورت روی این بیماران و در نظر گرفتن سایر عوامل احتمالی مطرح شده در پاتوژنز بیماری اسکرودرمی نقش این عامل اندوتلیالی مورد بررسی بیش تر قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

از کلیه بیمارانی که در این مطالعه همکاری نموده اند قدردانی می شود. این طرح با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است.

References

1. James R. Seibold. Scleroderma and mixed connective tissue disease. in Kelley, s Textbook of rheumatology sixth edition. W.B. Saunders. 2001. 1211-1235
2. Hausteil UF. Systemic sclerosis- scleroderma. *Dermatol Online J.* 2002; 8(1): 3.
3. Seibold J. Scleroderma. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, editors. *Kelley's textbook of rheumatology.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 1279–308.
4. Coral-Alvarado P, Pardo A L, Castaño-Rodríguez N, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Systemic sclerosis: A world wide global analysis. *Clin Rheumatol.* 2009; 28:757–765
5. John H. Klippel, Leslie J. Crofford, John H. Stone, Cornelia M. Weyand. Systemic sclerosis and related syndromes. *Primer on the rheumatic disease.* Arthritis foundation. Edition. 12. 2001. 352-367
٦. Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, McGuire L. Psychologic factors in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:427–39
٧. Hawk A, English JC 3rd. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(1): 27-37.
8. Jameson J.L, Weet AP. *man Disorders of the thyroid gland.* Harrison's principal of internal Medicine. 16th Edition 2005, 2060-84
9. Silman AJ. Mortality from scleroderma in England and Wales 1968-85. *Annals of Rheumatic disease.* 1991; 50:95- 96
10. Bernatsky S, Joseph L, Pineau C. A, Belisle P, Hudson M, Clarke A. E. *Arthritis & Rheumatism.* Vol. 61, No. 3, March 15, 2009, pp 400–404.
11. Mayes MD, Lacey J V, Dimmer J B, Gillespie B W, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population, *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(4):2246-2255
12. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheumatic disease clinic of north America.* 1996;22: 751- 764
13. Valentini G. Systemic sclerosis, *Best practice & research clinical Rheumatology.* 2002; 16(5): 807- 816

۱۴. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodelling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 2001;116:417–25.

۱۵. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, Du Bois RM et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994; 439: 11- 45

۱۶. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.

۱۷. Scardina GA, Mazzullo M, Messina P. Early diagnosis of progressive systemic sclerosis: the role of oro-facia phenomena. *Minerva Stomatol* 2002; 51(7-8): 311-7

۱۸. Gharibdoost F, Tehranibanihashemi SA; Rezazadeh. Sensitivity and specificity of the vascular and skin manifestations of limited scleroderma. *Journal of Hakim*,2004;8(3):25-30

۱۹. Kim HS, Park MK, Kim HY, Park SH. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2010; 29:247–254

۲۰. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93

۲۱. Schmidt J, Launay D, Soudan B, Hachulla E, de Groote P, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Hatron PY. Assessment of plasma endothelin level measurement in systemic sclerosis.. *Rev Med Interne.* 2007 Jun;28(6):371-6

۲۲. Peterlana D, Puccetti A, Caramaschi P, Biasi D, Beri R, Simeoni S, Corrocher R, Lunardi C. Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(2):133-7

۲۳. Morelli S, Ferri C, Francesco LD, Baldoncini R, Carlesimo M, Bottoni U, Properzi G, Santucci A, Valesini G. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1995; 54: 730-734

۲۴. Sulli A, Soldano S, Pizzorni C, Montagna P, Secchi ME, Villaggio B, Serio B, Brizzolara R, Cutolo M. Raynaud's phenomenon and plasma endothelin: correlations with capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1235-9.