

بررسی سطح سرمی کلسیم در مبتلایان به لیکن پلان آروزیو دهانی

دکتر معصومه مهدی پور*، دکتر علی تقوی زنوز**، دکتر مهدیه کوهنورد***، دکتر نرگس قلیزاده****
زهرآ نمازی*****

دریافت: ۹۳/۸/۱ پذیرش: ۹۳/۱۲/۹

چکیده:

مقدمه و هدف: لیکن پلان یک بیماری پوستی - مخاطی با اتیولوژی ناشناخته است که علل مختلفی از جمله عوامل ایمنولوژیک را در بروز آن دخیل می‌دانند. این بیماری دارای اشکال کلینیکی متعدد است که نوع آروزیو آن علی‌رغم شیوع کم، به دلیل حضور علائمی نظیر درد، سوزش، احتمال بدخیمی و نبود درمان قطعی برای آن اهمیت بیشتری دارد ولی با این حال علی‌رغم انجام تحقیقات مختلف اتیوپاتوژنز آن شناخته نشده است. با توجه به نقش کلسیم در فرایندهای ترمیم زخم و تنظیم سیستم ایمنی، احتمالاً نقش آن را به عنوان یکی از عوامل دخیل در بروز بیماری می‌توان مطرح نمود. به همین منظور این مطالعه با هدف تعیین سطح کلسیم سرم به اشکال توتال و یونیزه در مبتلایان به لیکن پلان آروزیو انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه مورد - شاهدهی ۳۶ نفر بیمار مبتلا به لیکن پلان آروزیو دهانی و ۷۲ نفر فرد سالم به صورت تصادفی انتخاب شدند و اندازه‌گیری کلسیم یونیزه و توتال سرم آنان با روش‌های ISI (International Sensitivity Index) و Cresolphthalein complex انجام گردید. آنالیز داده‌ها بر اساس روشهای آماری توصیفی و آزمون آماری two sample t-test و با استفاده از نرم افزار SPSS 15 انجام گرفت و میزان P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

نتایج: نتایج آزمون نشان داد بین میانگین متغیرهای کلسیم توتال و یونیزه در افراد بیمار که به ترتیب عبارت بودند از: $1/11 \text{ mmol/L}$ و $9/4 \text{ mg/dl}$ با میانگین آن در افراد سالم $1/11 \text{ mmol/L}$ و $9/4 \text{ mg/dl}$ تفاوت معنادار وجود داشت. میزان P متغیر کلسیم توتال ۰/۰۰ و میزان P متغیر کلسیم یونیزه ۰/۰۰۱ بود.

نتیجه نهایی: میزان کلسیم توتال و یونیزه سرم در بیماران مبتلا به لیکن پلان آروزیو کمتر از افراد سالم می‌باشد.

کلید واژه‌ها: سرم / کلسیم / لیکن پلان دهانی

مقدمه:

پلان آروزیو به دلیل علامت دار بودن ضایعات اهمیت

بیشتری برای بیماران دارد (۲).

ماهیت اتوایمیونیتی آن در رابطه با حضور لنفوسیت‌های T

سیتوتوکسیک و منوسیت‌ها در نمای هیستوپاتولوژی آن

می‌باشد. در بسیاری از تحقیقات بر ارتشاح لنفوسیت‌های T

به صورت نواری (band like) در محاذات اپیتلیوم و

دژنراسیون لایه بازال در نمای هیستوپاتولوژی بیماری

تاکید شده است (۲،۳).

تمامیت و یکپارچگی اپیتلیوم که از آن به integrity

لیکن پلان یک بیماری پوستی - مخاطی با اتیولوژی

ناشناخته است و عوامل متعددی در بروز آن دخیل

می‌باشند (۱). هرچند اتیولوژی بیماری مشخص نیست ولی

عواملی از قبیل استرس، ژنتیک، عفونت و منشا

ایمنولوژیک در بروز آن متصور می‌باشند (۱،۲).

تقسیم بندی‌های متعددی برای ضایعات لیکن پلان

دهانی بیان شده است که از جمله می‌توان به نوع

رتیکولار، آتروفیک، آروزیو و بولوس اشاره کرد که لیکن

* دانشیار گروه بیماریهای دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

** دانشیار گروه بیماریهای دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

*** دندانپزشک

**** استادیار گروه بیماریهای دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران (n.gholizadeh88@gmail.com)

***** دانشجوی دوره دکتری مواد دندانی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۸۰ نفر برآورد شده بود. در طول ۶ ماه حدود ۴۰ نفر مراجعه کننده در نظر گرفته شد که بر اساس جدول مورگان حجم نمونه ۳۶ نفر تخمین زده شد.

به تعداد ۲ برابر گروه مورد، گروه شاهد به طور تصادفی از بین افراد سالمی که بنا به درخواست پزشک معالج برای چک آپ به آزمایشگاه مراجعه کرده بودند و تست سطح کلسیم سرمی آنها نرمال بود انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از:

- ۱- تمایل به شرکت در مطالعه با تکمیل فرم رضایت نامه
- ۲- داشتن سن ۱۸ تا ۶۰ سال
- ۳- قطعی شدن تشخیص ابتلا به لیکن پلان دهانی براساس نمای بالینی یا بالینی-پاتولوژیک و معیارهای خروج عبارت بودند از:

۱- تمام مواردی که می توانند روی میزان کلسیم سرمی موثر باشند مانند :

- سابقه بیماری شناخته شده که می تواند روی میزان کلسیم تاثیر بگذارد از قبیل هایپرپاراتیروئیدی، مالتیپل میلوما، پازه و ...

• مصرف داروهای مؤثر بر میزان کلسیم سرم نظیر آلدرونیک اسید، مکمل کلسیم و ...

- رژیم غذایی مانند رژیم غذایی پرنمک و ...

۲- وجود هر گونه عامل بروز واکنش های لیکنوئید مانند مصرف داروهای ایجاد کننده واکنشهای لیکنوئید از قبیل داروهای ضد فشار خون مانند بتا بلوکرها، دیورتیکها، ACE Inhibitors (۲).

۳- نقایص مادرزادی و اکتسابی سیستم ایمنی مثل ایدز، کموتراپی، اعتیاد تزریقی، افراد هموفیلی و افرادی که تحت دیالیز هستند و یا بوده اند. علت خروج این افراد از مطالعه مشکلات بیوپسی، کنترل عفونت و تداخل با تظاهرات لیکن پلان و تردید در همکاری بیمار بود.

۴- وجود هر گونه کنتراندیکاسیون برای بیوپسی از ضایعات در مورد ضایعاتی که جهت تشخیص آنها بیوپسی ضرورت دارد؛ مانند بیماران دارای مشکلات انعقادی، بیماران عفونی که نیاز به محیط ایزوله دارند، بیمارانی که دچار اختلالات تنفسی هستند و غیره.

از هر بیمار در آزمایشگاه ۳ سی سی خون گرفته شد. تست تعیین میزان کلسیم توتال سرم بوسیله دستگاه Hitachi مدل ۹۱۷ ساخت کشور آلمان انجام شد که کیت کلسیم شرکت پارس آزمون روی این دستگاه نصب بود.

تعبیر می شود، به جهت گیری (Polarity) سلول های تشکیل دهنده آن بستگی دارد تا متصل و پیوسته باقی بمانند. در سطح سلولهای اپیتلیالی، ملکولهای چسبنده ای نظیر E-cadherin وجود دارند که باعث این روند می شوند که خود به عوامل متعددی وابسته است (۴).

کلسیم یکی از عواملی است که با تداخل اثر با ملکولهای cadherin، فرآیند اتصال سلولها را به عنوان یک محرک خارجی (external stimulation) تقویت می نماید (۴) و همچنین به عنوان یک مدیاتور داخل سلولی در تنظیم عملکرد سیستم ایمنی دخیل می باشد. این عنصر همچنین در تمایز سلولهای ایمنی و روند نسخه برداری ژن (transcription) و تقویت فعالیت سیستم ایمنی موثر می باشد (۵).

اخیرا در تحقیقاتی که جهت یافتن علل بروز زخمهای دهانی نظیر آفت انجام شده است، تغییرات کلسیمی سرم را به عنوان یکی از عوامل احتمالی بروز این ضایعات عنوان نموده اند (۴،۶،۷).

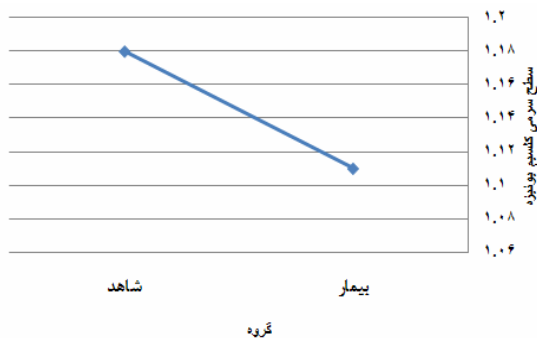
آفت و لیکن پلان هر دو جزو زخمهای دهانی هستند که پاتوژنز اتوایمیون برای آنها مطرح است (۱،۲) و با توجه به نقش ذکر شده برای کلسیم برای حفظ یکپارچگی اپیتلیوم و در نتیجه جلوگیری از بروز بیماریهای اتوایمیون زخمی (۴) احتمال مرتبط بودن لیکن پلان با سطح کلسیم سرمی نیز دور از ذهن نیست. با توجه به نقش کلسیم در فرایند اتصال سلولها و با در نظر گرفتن اینکه در بیماری لیکن پلان آروزیو اتصال سلولها مختل می شود و نیز با توجه به عدم یافتن منبعی علمی در مورد ارتباط کلسیم سرم و لیکن پلان براساس امکانات موجود و بررسیهای بعمل آمده از سوی پژوهشگران، این مطالعه باهدف تعیین سطح کلسیم سرم در مبتلایان به لیکن پلان انجام گرفت.

روش کار:

جمعیت مورد بررسی در این مطالعه مورد-شاهدی بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی براساس تشخیص بالینی یا بالینی - پاتولوژیک بودند که به بخش بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی تبریز مراجعه کرده بودند.

پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نمونه گیری در مدت زمان ۶ ماه انجام گرفت و بر اساس آمارهای سال های گذشته کل بیماران مبتلا به لیکن پلان که در طول ۱ سال به دانشکده مراجعه کرده بودند حدود

بیشتر از میانگین آن در افراد بیمار ($1/11 \pm 0/087 \text{mmol/L}$) بوده و بین آنها تفاوت معنادار آماری وجود دارد ($P=0/001$) (شکل ۲).



شکل ۲: میانگین سطح سرمی کلسیم یونیزه در دو گروه مورد و شاهد

بحث:

مخاط دهان دارای اپیتلیوم ویژه ای است که حفظ پولاریتی سلولهای آن به عنوان یک مانع بین محیط دهان و محیط خارجی تلقی می شود. این امر موجب حفاظت مخاط دهان در مقابل آسیب های شیمیایی، عفونی و استرس می گردد. بنابراین، بروز ضایعات دهان نظیر سرطان، لکوپلاکیا، آفت و سایر زخم های مخاطی حاکی از به هم خوردن این پولاریتی است (۴، ۸). تحقیقات نشان داده اند که پولاریتی بافت اپی تلیال به میزان بسیار وابسته به حضور مولکول های چسبنده مانند E-cadherin است. اتصالات اپی تلیال است که نقش مهمی در ایجاد اتصال بین سلولی ایفا می کند و موجب حفظ تمامیت اپی تلیالی می گردد. ارائه خصوصیات چسبندگی E-cadherin از طریق اتصال برخی از ساختارهای آن با یون کلسیم است که برای عملکرد صحیح آن بسیار ضروری می باشند (۵، ۹). کلسیم، سیستم ایمنی را با تنظیم پولاریتی سلول، هدایت می کند (۴). پاسخ های سلولی در آبشار ترمیم زخم مرتبط با تغییرات کلسیم خارج سلولی، ورود یون کلسیم به داخل کراتینوسیتها و فیبروبلاستهای پوستی و توزیع مجدد کلسیم در داخل سلول است (۱۰). با در نظر گرفتن موارد عنوان شده در مورد اعمال مختلف کلسیم در برقراری هموستاز سلولی، کاهش میزان سطح سرمی آن به عنوان عاملی در ایجاد اختلال در اپیتلیوم در بیماریهای پوستی مخاطی از قبیل لیکن پلان اروزو پدیده ای دور از ذهن به نظر نمی رسد.

تعیین میزان کلسیم یونیزه سرم نیز بوسیله دستگاه Concergent ساخت کشور آلمان که از تکنولوژی International Sensitivity Index (ISI) استفاده می کرد انجام گرفت. قابل ذکر است به دلیل بلافاصله انجام گرفتن آزمایش تعیین میزان کلسیم، نیازی به نگهداری و ذخیره خون نبود.

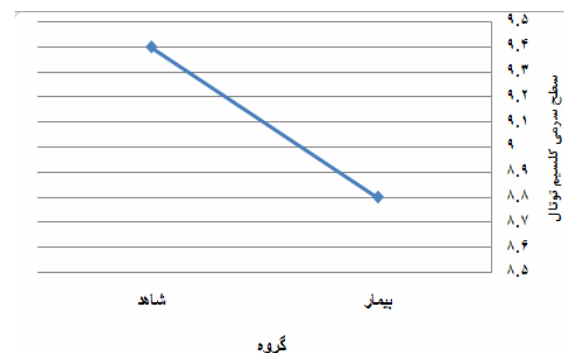
در نهایت داده های بدست آمده از مطالعه بوسیله روشهای آماری توصیفی و آزمون آماری two sample t-test (با توجه به پیوسته بودن متغیر کلسیم یونیزه سرم) و با استفاده از نرم افزار SPSS.15 مورد بررسی و تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

نتایج:

نمونه مورد مطالعه شامل ۳۶ نفر بیمار مبتلا به لیکن پلان اروزو دهانی و ۷۲ نفر افراد سالمی بودند که از نظر سنی و جنسی با هم همسان سازی شده بودند.

از بین گروه بیماران ۱۹ نفر زن و ۱۷ نفر مرد و از بین کل افراد شرکت کننده ۵۶ نفر زن و ۵۲ نفر مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۴۲/۴ سال و میانگین سنی گروه شاهد ۳۷/۳ سال بود. میانگین سنی کل افراد ۳۹ سال بود.

در خصوص متغیر کلسیم توتال، نتایج آزمون نشان داد که میانگین این متغیر در افراد سالم ($9/4 \pm 0/55 \text{mg/dl}$) بیشتر از میانگین آن در افراد بیمار ($8/8 \pm 0/77 \text{mg/dl}$) بوده و بین آنها تفاوت آماری معنادار وجود دارد ($P=0/001$) (شکل ۱).



شکل ۱: میانگین سطح سرمی کلسیم توتال در دو گروه مورد و شاهد

در خصوص متغیر کلسیم یونیزه، نتایج آزمون نشان داد که میانگین این متغیر در افراد سالم ($1/11 \pm 0/087 \text{mmol/L}$)

سلولها جهت تاخیر روند ترمیم زخم را فراهم می کند (۱۳،۱۴). از طرفی نیز به نظر می رسد دلیل عدم هم خوانی نتایج مطالعات به دلیل عواملی مانند تفاوت در حجم نمونه، تفاوت در منطقه انجام گرفتن مطالعه و نیز تفاوت در بیماری های مورد مطالعه باشد.

در پژوهشی دیگر که توسط کوی باسی و همکاران بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به آفت صورت گرفت میزان کلسیم در کنار تعداد دیگری از ویتامین ها و ریزمغذی ها اندازه گیری شد که ارتباط معنی داری با میزان کلسیم به دست نیامد. در این تحقیق مشخص نشده است که در چه زمان از روند ابتلا به بیماری اندازه گیری کلسیم صورت گرفته است. بیماران مبتلا به آفت مینور بوده اند و به نظر می رسد شدت ضایعات آنقدر نبوده است که مرتبط با میزان کلسیم قرار گیرد (۷). البته باید این نکته را مد نظر داشت که لیکن پلان اروزیو در زنان میانسال و بعد از آن شایع تر است و در این سن استئوپوروز نیز شایع است و این بیماری میتواند روی میزان کلسیم تاثیر بگذارد. از طرفی این بیماری به دلیل ایجاد درد و سوزش در مخاط دهان روی تغذیه موثر می باشد و ممکن است این مساله تاثیر احتمالی بر روی میزان کلسیم نیز داشته باشد.

نتیجه نهایی:

در این مطالعه این نتیجه به دست آمد که میزان کلسیم توتال و یونیزه در مبتلایان به لیکن پلان اروزیو کمتر از گروه افراد سالم است. سایر پژوهش ها، نقش تغییرات سرمی کلسیم را در بروز انواع زخم ها و همچنین در مورد روند بهبود زخم ها بررسی کرده اند و با همین منطق ممکن است همین دلایل در مورد کاهش میزان کلسیم در بیماران لیکن پلانی صدق کند.

سپاسگزاری:

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد. با تشکر از معاونت محترم پژوهشی دانشکده دندانپزشکی و دانشگاه علوم پزشکی تبریز و همکاران آزمایشگاه دانش و نیز بیمارانی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بین میانگین متغیرهای کلسیم توتال و کلسیم یونیزه سرم افراد بیمار با میانگین آنها در افراد سالم تفاوت معنادار وجود دارد و این متغیرها در افراد بیمار کمتر از افراد سالم می باشند.

از آنجایی که ایده مورد بحث جدید است؛ پژوهش های مشابه با عنوان مطالعه حاضر وجود نداشته و تنها مطالعات اندکی در این زمینه و آنها در مورد انواع دیگر زخم ها مانند زخم های آفتی و پوستی انجام گرفته است. با توجه به این که لیکن پلان اروزیو دهانی می تواند ایجاد کننده زخم باشد و از آنجا که ضایعات زخمی دهان دارای مکانیسمی مشابه در به هم خوردن یکپارچگی سلولی هستند، منطقاً نتایج این مطالعات را می توان با یافته های مطالعه حاضر مورد مقایسه قرار داد.

نتایج بررسی حاضر با نتایج تحقیقات لینگ یانگ و همکاران در تایید نقش کلسیم و کاهش آن در آفت راجعه هم خوانی دارد. هر دوی این ضایعات یعنی لیکن پلان و آفت با بروز اختلالات در سیستم ایمنی همراه هستند (۴). تحقیقات *in vitro* نشان می دهند که میزان کلسیم در صورت بروز پدیده التیام (wound healing) افزایش می یابد که تاکید بر نقش آن در فعال نمودن فسفولیپازها و پروتئین کینازها در غشا سلول است که پرولیفراسیون سلول ها را در دم و اپیدرم تدارک می بینند (۱۱،۱۲). بنابراین، می توان به نقش کلسیم در ضایعات زخمی مخاط دهان که روند مزمن شدن را نیز دنبال می کنند جدی نگریست.

در مطالعه باکالینی و همکاران که میزان کلسیم توتال سرم در مبتلایان به آفت فعال اندازه گیری شد، نتایج حاکی از وجود میزان کلسیم بیش از حد نرمال در این بیماران بود (۶) که با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی ندارد. هرچند در انتها به این واقعیت منتهی می شود که بالا بودن بیش از حد کلسیم موجب دپرسیون در روند پرولیفراسیون در پاسخ های کموتاکتیک سلولها می شود که خود تاخیر در ترمیم را به دنبال دارد همچنین بالا بودن بیش از حد کلسیم موجب بلوغ و کراتینیزاسیون زودرس سلول می گردد و موجبات مهار مهاجرت این

References

1. Canto AM, Muller H, Freitas RR, Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *An Bras Dermatol* 2010; 85:669-675.

2. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.

3. Gholizadeh N, Mehdipour M, Najafi Sh, Bahramiyan A, Garjani Sh, Khoeini Poorfar H. Evaluation of the serum zinc level in erosive and non-erosive oral lichen planus. *J Dent (Shiraz)* 2014; 15(2): 52-56.
4. Lingyong J, Bing F, Lina H, Chao W. Calcium regulating the polarity: a new pathogenesis of aphthous ulcer. *Med Hypotheses* 2009; 73:933-934.
5. Oh-Hora M, Rao A. Calcium signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol* 2008;20: 250-258 .
6. Baccaglini L, Theriaque DW, Bahattacharyya I, Lampe AD, Rosaasen EM, De La Cruz V, et al. High calcium in recurrent aphthous stomatitis. Available from: http://iadr.confex.com/iadr/2007orleans/techprogram/abstract_88339.htm.
7. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27:229-232.
8. Mehdipour M, Taghavi Zenouz A, Bahramian A, Gholizadeh N, Boorghani M. Evaluation of serum nitric oxide level in patients with oral lichen planus. *J Dent (Shiraz)* 2014;15(2): 48-51.
9. Cailliez F, Lavery R. Cadherin mechanics and complexation: the importance of calcium binding. *Biophys J* 2005; 89:3895-3903.
10. Lansdown AB. Calcium: a potential central regulator in wound healing in the skin. *Wound Repair Regen* 2002; 10(5):271-285.
11. Hennings H, Micheale D, Cheng C. Calcium regulation of growth and differentiation in mouse epidermal cells. *Cell* 1981; 19:245-254.
12. Robson MC, Heggers JP. Eicosanoids, cytokines and free radicals. In: Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ (eds). *Wound healing: biochemical and clinical aspects*. Philadelphia: Saunders, 1992: 292-304.
13. Ko KS, Aurora PD, Bhide V, Chern A, McCulloch CA. Cell-cell adhesion in human fibroblasts requires calcium signaling. *J Cell Sci* 2001; 114:1155-1167.
14. Doyle JW, Roth TP, Smith RM, Li YQ, Dunn RM. Effect of calcium alginate on cellular wound healing processes modeled in vitro. *J Biomed Mater Res* 1996; 36:561-568.

*Original Article***Evaluation of the Serum Calcium Level
in Erosive Oral Lichen Planus**

M. Mehdipour, D.D.S. M.Sc. ^{*}; A. Taghavi Zonoz, D.D.S. M.Sc. ^{**}; M. Kohnavard, D.D.S. ^{***}
N. Gholizadeh, D.D.S. M.Sc. ^{****}; Z. Namazi, Ph.D. ^{*****}

Received: 23.10.2014

Accepted: 16.12.2014

Abstract

Introduction & Objective: Lichen planus is a mucocutaneous disorder with unknown etiology, which may have lots of ethological factors like immunological ones. The disease appears in several clinical forms of which the erosive type is the most important despite its low prevalence. This is because of the signs like pain, irritation and risk of malignancy. In spite of using different drugs, there is no actual treatment for it yet. With respect to the role of calcium in wound healing procedures and regulating immune system, lower serum calcium levels can be considered as one of the factors causing the disease. This study was aimed to investigate the serum total and ionized calcium of patients with erosive oral lichen planus.

Materials & Methods: In this case- control study, 36 patients with oral erosive lichen planus and 72 control subjects were selected randomly and their total and ionized serum calcium were investigated by ISI and Crosolphthalein complex methods. Descriptive statistics as well as two sample t-test, were applied to the data using SPSS15 software.

Results: According to the results, the mean numbers of total and ionized serum calcium in the patient group (8.8 mg/dl, 1.11 mmol/L) and control subjects (9.4 mg/dl, 1.18 mmol/L), there were statistically significant differences in total and ionized serum calcium between the groups.

Conclusion: It was found that the total and ionized serum calcium in the patients with oral lichen planus is lower than those of the control subjects.

(*Sci J Hamadan Univ Med Sci 2015; 22 (1):65-70*)

Keywords: Calcium / Lichen Planus, Oral /Serum

^{*} Associate Professor, Department of Oral & Maxillofacial Disease, School of Dentistry
Shaheed Beheshti University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran.

^{**} Associate Professor, Department of Oral & Maxillofacial Disease, School of Dentistry
Tabriz University of Medical Sciences & Health Services, Tabriz, Iran.

^{***} Dentist

^{****} Assistant Professor, Department of Oral & Maxillofacial Disease, School of Dentistry
Tehran University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran. (n.gholizadeh88@gmail.com)

^{*****} Ph.D. Student of Dental Materials, Tehran University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran.