

سطح اندوتلین-۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی با و بدون زخم نوک انگشتان

نویسندگان:

- مهرداد آقایی^۱، فرهاد غریب دوست^۲، حبیب زینی^۳، معصومه اخلاقی^۴، سیما صدیقی^۱، عبدالرحمان رستمیان^۲، ناصر اقدمی^۴، مهدیه شجاع^{۴*}
- ۱- بخش روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گران، گران، ایران
 ۲- بخش روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
 ۳- بخش روماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، گیلان، ایران
 ۴- مرکز تحقیقات استوئوپورز، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

فصلنامه دانشگاه علوم پزشکی جهرم، دوره نهم، شماره یک، بهار ۹۰

چکیده:

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 پلازما 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 سیستمیک، اندوتلین-۱، زخم

مقدمه:

اسکرودرمی 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، فیبروز و تغییرات دژنراتیو در جدار عروق، پوست و سینوویوم نیز همراه است [۱-۵]. بیماران مبتلا، دچار درد زیاد، خستگی و علائم افسردگی می باشند [۶]. اسکروز سیستمیک زیر مجموعه ای از اسکرودرمی است که شامل دو زیرگروه 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 [۷ و ۸]. 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 [۵]. بروز اسکرودرمی در سال های اخیر افزایش یافته است که علت آن را می تواند پیشرفت در شناسایی موارد خفیف اعلام کرد [۹]. شیوع اسکرودرمی بسیار متفاوت بوده به طوری که از هفت مورد تا ۴۸۹ مورد در میلیون متغیر می باشد [۱۰]. 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 [۱۱]. سن شروع بیماری متغیر است، اما به

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 13 و آزمون های آماری از جمله t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف 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 اسکرودرمی زن بودند. نتایج نشان داد بین سن افراد و میانگین سطح اندوتلین-۱ ($25/24 \pm 9/47$) 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 اسکرودرمی با وجود همزمان اسکار و زخم در نوک انگشتان دست یا پا نیز رابطه معنی داری نشان داد.

ندرت در کودکان و مردان کم تر از ۳۵ سال اتفاق می افتد [۱۲]. بیماری به طور غالب در زنان مشاهده می شود. بیش ترین سن شروع در زنان سفید پوست ۴۵ تا ۵۴ سالگی و در زنان سیاه پوست ۳۵ تا ۴۴ سالگی می باشد [۱۳]. سطح اندوتلین-۱ پلاسما در بیماران مبتلا به اسکرودرمی افزایش می یابد [۱۵] و [۱۶]. این پپتید از طریق تنظیم عامل های رشد عروقی و تغییر وضعیت عروق، سبب صدمه به عروق می شود و در فیبروزی شدن پوست در بیماران مبتلا نقش دارد [۱۴-۱۶]. با توجه به نبود مطالعات مشابه پژوهش حاضر در کشور، در این تحقیق سطح اندوتلین-۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی با زخم نوک انگشتان با بیماران مبتلا به اسکرودرمی 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 اسکرودرمی 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 ACR (American College of Rheumatology) تأیید شد. کلیه بیماران مبتلا به اسکرودرمی 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 اسکرودرمی 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

سطح اندوتلین-۱ در بیماران مبتلا به اسکرودرمی برحسب وجود زخم، اسکار و یا هر دو به صورت هم زمان در نوک انگشتان دست یا پا

متغیر	تعداد (درصد)	میانگین سطح اندوتلین-۱ (fmol/ml) (± انحراف معیار)	مقدار T	P-value
زخم نوک انگشتان	دارد (۱۷) (۱۸)	$39/52 \pm 16/89$	۲/۹۴	<۰/۰۵
	ندارد (۷۸) (۸۲)	$18/01 \pm 5/83$		
اسکار	دارد (۶۶) (۶۹)	$26/91 \pm 7/13$	۲/۶۳	۰/۰۱
	ندارد (۳۱) (۳۱)	$10/85 \pm 8/32$		
وجود هم زمان زخم و اسکار	دارد (۱۶) (۱۷)	$41/87 \pm 16/80$	۳/۲۳	<۰/۰۵
	ندارد (۷۹) (۸۳)	$17/98 \pm 5/76$		

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 اسکرودرمی مورد توجه قرار گرفته است [۱۶]. بر اساس بررسی های انجام شده، در خصوص رابطه سطح اندوتلین با وجود و یا عدم وجود زخم نوک انگشتان در بیماران مبتلا به اسکرودرمی مطالعات اندکی وجود دارد. بررسی ها نشان می دهد اسکرودرمی غالباً در زنان مشاهده می شود [۱۷]. در بررسی که توسط کیم 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 [۱۸]. تخمین زده می شود، ۳۰ تا ۴۰ درصد افراد مبتلا به اسکرودرمی دچار زخم انگشتان دست و پا شوند [۱۹] که با فراوانی ۱۸ درصدی زخم های گوذه 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 [۲۰ و ۲۱]. در پژوهشی که سولی بر روی بیماران مبتلا به اسکرودرمی در ایتالیا انجام داد، سطح اندوتلین پلاسما

با میزان زخم های نوک انگشتان رابطه معنی داری داشت که با مطالعه حاضر هم خوانی دارد [۲۲]. یافته های کیم نیز در تأیید نتایج بررسی حاضر می باشد [۱۸]. در این مطالعه، سطح اندوتلین-۱ با تعداد زخم ها واسکارهای 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 فیبروز 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:

- Seibold JR. Scleroderma and mixed connective tissue disease. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, et al (eds). Kelley's Textbook of rheumatology. 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2001: 1211-1235.
- Haustein UF. Systemic sclerosis- scleroderma. Dermatol Online J 2002; 8(1): 3.
- Seibold J. Scleroderma. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al (eds). Kelley's textbook of rheumatology. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2005: 1279-308.
- Coral-Alvarado P, Pardo AL, Castaño-Rodríguez N, et al. Systemic sclerosis: A worldwide global analysis. Clin Rheumatol 2009; 28(7): 757-765.
- Klippel JH, Stone J, Crofford LJ. Systemic sclerosis and related syndromes. In: Primer on the rheumatic disease. 2nd ed. London: Springer; 2010: 352-367.
- Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, McGuire L. Psychologic factors in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29(2): 427-39
- Hawk A, English JC 3rd. Localized and systemic scleroderma. Semin Cutan Med Surg 2001; 20(1): 27-37.
- Jameson JL, Weet AP. Main disorders of the thyroid gland. In: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S (eds). Harrison's principal of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: 2060-84.
- Silman AJ. Mortality from scleroderma in England and Wales 1968-85. Ann Rheum Dis 1991; 50(2): 95- 96.
- Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, et al. Scleroderma prevalence: Demographic variations in a population-based sample. Arthritis Rheum 2009, 61(3): 400-404.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US Population, Arthritis Rheum 2003; 48(4): 2246-2255.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29(2): 239-54.
- Valentini G. Sistematic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheum 2002; 16(5): 807- 816.
- Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodelling: role of endothelin-1. J Invest Dermatol 2001; 116(3): 417-25.
- Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, 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; 11(4): 439- 45.
- 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(12): 3985-93
- Gharibdoost F, Tehranibanhashemi SA, Rezazadeh M. Sensitivity and specificity of the vascular and skin manifestations of limited scleroderma. Hakim Med J 2005; 8(3): 25-30.

18. Kim HS, Park MK, Kim HY, et al. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2010; 29(3): 247-254.
19. 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(12): 3985-93.
20. Schmidt J, Launay D, Soudan B, et al. Assessment of plasma endothelin level measurement in systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2007; 28(6): 371-6. (French)
21. Peterlana D, Puccetti A, Caramaschi P, et al. 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.
22. Morelli S, Ferri C, Francesco LD, et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis: influence of pulmonary or systemic arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 1995; 54(9): 730-734.

A survey and comparison of ET-1 level in scleroderma patients with and without pitting ulcer

Aghaei M¹, Gharibdost F², Zayeni H³, Akhlaghi M², Sedighi S¹, Rostamian A², Aghdami N⁴, Shojaa M*⁴

Received: 11/03/2010

Revised: 01/04/2011

Accepted: 04/09/2011

1. Dept. of Rheumatology, School of Medicine, Gorgan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
2. Dept. of Rheumatology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Dept. of Rheumatology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran
4. Osteoporosis Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Journal of Jahrom University of Medical Sciences Vol. 9, No. 1, Spring 2011

Abstract:

Introduction:

Scleroderma is a systemic disorder with unknown etiology most notably characterized by skin thickening and damage of organs. Endothelin-1(ET-1) plays a role in skin fibrosis. This study aimed to survey and compare ET-1 level in systematic sclerosis (SSc) patients with and without scar pitting ulcer.

Material and Methods:

A cross-sectional analytical study was conducted on 95 patients with scleroderma in 2006 who were referred to the Rheumatology Clinic in Shariati hospital of Tehran. A questionnaire was completed and then the level of endothelin-1 was measured in them. The data were analyzed using SPSS software and statistical tests.

Results:

The results indicated that the relationship among pitting ulcer, ulcer scar and the level of Endothelin-1 was significant. There was no significant relationship between age and the level of Endothelin-1.

Conclusion:

These data indicated that the Endothelin-1 plasma level in scleroderma patients with pitting ulcer was higher than patients without pitting ulcer. Thus, increase of ET-1 plasma level could be effective in vascular damage, fibrosis and skin thickness.

Keywords: Systemic Scleroderma, Endothelin-1, Ulcer

* Corresponding author, Email: mahdieh.shojaa_mw@yahoo.com