

بررسی سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی

سپیده سیف^{۱*}، زهره جعفری اشکاوندی^۲، مریم مردانی^۳، نسرین حمیدی زاده^۴

^۱دندانپزشک عمومی، تهران، ایران

^۲دانشیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۳دانشیار گروه تشخیص بیماریهای دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

^۴دکترای ایمنولوژی، مدیر مرکز تحقیقات ملکولی پوست، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

تاریخ ارائه مقاله: ۹۶/۷/۹ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۲۷

Evaluation of Serum Vitamin D Level in Oral Lichen Planus Patients

Sepideh Seif^{1*}, Zohreh Jafari- ashkavandi², Maryam Mardani³, Nasrin Hamidizadeh⁴

¹Doctor of dental science, Tehran, Iran

²Associate Professor of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Shiraz, Shiraz, Iran - Oral and Maxillofacial Pathology Department, Faculty of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Associate Professor of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Shiraz, Shiraz, Iran - Dept. of Oral and Maxillofacial Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

⁴Ph.D. in Immunology, Director of Dermatology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 1 October 2017; Accepted: 17 January 2018

Introduction: Vitamin D is a secosteroid (pro)-hormone with multiple systematic effects, including the regulation of the immune system. Serum vitamin D level affects the progression of some diseases, such as psoriasis and oral cancer. The study aimed to measure the serum vitamin D level in patients with oral lichen planus (OLP), which is an autoimmune and precancerous disease.

Materials and Methods: This cross-sectional study was conducted on 66 patients with OLP and 30 healthy individuals. In addition, serum vitamin D level was measured by ELISA method, and data analysis was performed using Mann-Whitney U and t-test.

Results: In this research, 26 (39.4%) patients with OLP had vitamin D deficiency and 31 (47.0%) subjects had an insufficient vitamin D level. On the other hand, 9 (30.0%) and 15 (50%) of the participants in the control group had vitamin D deficiency and insufficient vitamin D level, respectively. According to the results, no significant relationship was observed in the study groups regarding serum vitamin D levels. However, a reverse and significant correlation was found between age and vitamin D deficiency in the subjects (P=0.015).

Conclusion: According to the results of the study, low serum vitamin D levels were observed in a high percentage of patients with OLP. Given the prevalence of vitamin D deficiency in the society, extended research is required to evaluate the impact of this deficiency on pathogenesis of the disease.

Keywords: Vitamin D, Oral Lichen Planus, Etiology.

* Corresponding Author: Author: sseif@sums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2018; 42(1): 49-58.

چکیده

مقدمه: ویتامین D یک هورمون پرواستروئیدی با اثرات چندگانه سیستمیک از جمله تنظیم سیستم ایمنی می باشد. تاثیر سطح سرمی این ویتامین بر روی پیشرفت بعضی از بیماریها از جمله پسوریازیس و سرطان دهان گزارش شده است. در این مطالعه سطح سرمی این هورمون در بیماران مبتلا به لیکن پلان که یک بیماری خودایمنی بوده و پیش سرطانی محسوب می شود، اندازه گیری شد.

مواد و روشها: در یک مطالعه توصیفی- مقطعی، تعداد ۶۶ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و ۳۰ فرد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. سطح سرمی ویتامین D با استفاده از روش الایزا اندازه گیری شد. اطلاعات توسط آزمون من ویتنی و T- test تحلیل شد.

یافته ها: تعداد ۲۶ نفر (۳۹/۴٪) از بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی دچار کمبود ویتامین D و ۳۱ نفر (۴۷٪) مقادیر ناکافی از ویتامین D داشتند. در حالیکه ۹ نفر (۳۰٪) و ۱۵ نفر (۵۰٪) از افراد کنترل به ترتیب دچار کمبود ویتامین D و مقدار ناکافی ویتامین D بودند. مقادیر سرمی ویتامین D در دو گروه ارتباط معناداری نداشت. همبستگی معکوس و معنی داری بین سن و کمبود ویتامین D در افراد نیز مشاهده شد. ($P=0/015$)

نتیجه گیری: سطح سرمی ویتامین D، در درصد بالایی از بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی کاهش نشان می دهد. با توجه به شیوع کمبود ویتامین D در سطح جامعه، تاثیر این کمبود در پاتوژنز بیماری نیاز به مطالعات وسیعتر دارد.

کلمات کلیدی: ویتامین D، لیکن پلان دهانی، اتیولوژی.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۷ دوره ۴۲ / شماره ۱: ۵۸-۴۹.

مقدمه

بیماری مطرح است، احتمال پیدایش تغییرات بدخیمی می باشد. این موضوع سالیان بسیاری مورد بحث بوده است. هر چند تحقیقات گسترده ای در این زمینه انجام گرفته است و ضایعه مشخصی نیز به عنوان پیش بدخیم مجزا و معرفی شده است، ولی همچنان اثبات خوش خیم بودن ضایعه یا مستعد بودن آن برای تبدیل به بدخیمی مورد تردید است.

نمای بالینی متفاوت و متنوع ضایعه که می تواند در مکانهای متفاوت دهان به وجود آید، می تواند بدون ناراحتی یا همراه با سوزش و درد باشد و دوره هایی از عود و پسرفت را نشان دهد. این تنوع در نمای بالینی می تواند تشخیص را مشکل کند.^(۱)

ویتامین D یا ویتامین نور آفتاب دارای خواص ضد سرطان است. تابیدن پرتوهای ماوراءبنفش نور خورشید، باعث ساختن ویتامین D می شود. ویتامین D ویتامینی محلول در چربی است با دو منشا داخلی و خارجی. منشا داخلی آن عبارتست از ۷ دهیدروکلسترول که به عنوان پیشساز ویتامین D در پوست موجود است و تحت تاثیر اشعه ماورابنفش آفتاب به کوله کلسیفرول تبدیل شد و همراه با ویتامین D با منشا خارجی، که در غذای فرد است، مسیری یکسان پیدا کرده و در کبد تبدیل به ۲۵ هیدروکسی کوله کلسیفرول می گردد. بعداً در کلیه بسته

لیکن پلان یک بیماری التهابی مزمن پوستی مخاطی است که اغلب حفره دهان را نیز درگیر می کند و به طور عمده در افراد ۷۰-۳۰ ساله و در خانمها ایجاد می شود.^(۱) شیوع آن در جمعیت‌های مختلف بین ۰/۵ تا ۲/۳ درصد گزارش گردیده است.^(۲) در ۲۸ درصد بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی ضایعات پوستی هم مشاهده می شود که به صورت پاپولهای وزیکوله صاف با سطحی پوسته دار نمایان می شود. برخلاف ضایعات دهانی، این ضایعات خود محدود بوده و بعد از یک سال یا کمتر، بهبود می یابند.^(۳) ضایعات دهانی در هر ناحیه ای از مخاط دهان ممکن است ایجاد شود ولی مخاط باکال، سطح دورسال زبان و لثه شایعترین نواحی ابتلا هستند. لیکن پلان معمولاً به صورت ضایعات متقارن و دو طرفه و با درگیری چند ناحیه ای در مخاط دهان دیده می شود.^(۴) اتیولوژی این بیماری هنوز به درستی مشخص نشده است. در شرایط مختلف سیستمیک و بیماریهای مختلف خودایمنی و تحت استفاده از داروها و در معرض وجود یکسری از مواد و عفونتها، ضایعاتی مشابه لیکن پلان به وجود می آید؛ ولی هنوز ارتباط دقیق بین همه این عوامل و ایجاد ضایعه مشخص نشده است. اما بروز واکنشهای ایمنی در ایجاد بیماری دخیل است.^(۵) مساله مهمی که در مورد این

مکانیسم احتمالی این تاثیرات سرکوبگرانه در قبال بیماریهای اتوایمون نیز پیشنهاد شده است به این ترتیب که ویتامین D سبب تولید اینترلوکین ۴ - و فاکتور رشد تغییر شکل داده شده (TGFB-1) می شود که اینها موجب سرکوب فعالیت‌های التهابی سلول T می گردند. البته در همه موارد بالا لازمه این فعالیت هورمونی ویتامین D تغذیه حیوان با میزان کلسیم طبیعی و یا بالاتر از میزان طبیعی می باشد کمبود ویتامین D در سیستم ایمنی موجب کاهش سطح Th2 نسبت به سایر سلولهای دخیل در مسیر التهاب مانند Th1 و Th17 می گردد.^(۱۴)

نقش بالقوه ویتامین D در تعدیل پاسخهای ایمنی همراه با کشف گیرنده های ویتامین D (VDR) در ماکروفاژها، دندریت سلها، لنفوسیت‌های B و T فعال همزمان با کشف نقش 1.25(OH)2D3 در تکثیر، تمایز و عملکرد این سلولها، بوده است. این سلولها توانایی بیان ژن CYP27B1 را برای پاسخهای ایمنی دارا می باشند. نقش حیاتی 1.25(OH)2D3 در تنظیم پاسخ ایمنی به دلیل پیشگیری از تعدادی بیماریهای خودایمنی در مطالعات حیوانی به اثبات رسیده است.^(۱۵، ۱۶)

مطالعه‌ای با عنوان بررسی سطح ویتامین D بیماران مبتلا به SCC دهانی و بیان ژن VDR در ضایعات پیش سرطانی دهان انجام دادند. در این مطالعه بیان ژن VDR در ۵ نفر سالم، ۱۱ نفر مبتلا به لیکن پلان دهانی و ۴۲ نفر مبتلا به SCC دهانی مورد سنجش قرار گرفت. همچنین سطح سرمی ویتامین D نیز در این افراد مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیان VDR در پیش آگهی و ابتلا به بیماری SCC دهانی نسبت به افراد نرمال معنی دار است. بیان VDR در مبتلایان SCC دهانی به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. این افراد از کمبود شدید ویتامین D نیز رنج می بردند.^(۱۵)

به نیاز بدن و تحت تاثیر عوامل تنظیم‌گر موجود نظیر هورمون پاراتیروئید تبدیل به فعالترین نوع خود یعنی ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول می گردد و اعمال زیست شیمیایی شناخته شده خود را در رابطه با تعادل کلسیم و فسفر و نیز حفظ و نگهداری بافت‌های سخت بدن نظیر استخوان و دندان و همچنین تامین رشد طبیعی این بافتها اعمال می کند.^(۷) در صورت طبیعی بودن کلسیم و فسفر، این مسیر طی نشده و شکل دیگری از ویتامین یعنی ۲۴ و ۲۵ دی هیدروکسی کوله کلسیفرول با فعالیت و اثری نامعلوم در کلیه ها تشکیل می شود. هرگونه اشکال در دریافت، جذب و روند تبدیل ویتامین D به اشکال فعال آن و پاسخ گیرنده های ویتامین D در بدن منجر به ظهور علائم و عوارضی می شود.^(۸)

اگرچه تا دو دهه پیش تصوری از ارتباط ویتامین D و سیستم ایمنی وجود نداشت، بررسیهای رو به افزایش سالهای اخیر نشان از گستردگی نقش این ویتامین در سیستم ایمنی است. گیرنده های ویتامین D به تعداد فراوان در لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها و بیشتر از همه در سلولهای ایمنی غیربالغ تیموس و لنفوسیت های CD8+ T بالغ وجود دارند.^(۹)

لنفوسیت‌های TCD4⁺ نیز حاوی مقادیر کم اما مهمی از گیرنده های ویتامین D می باشند. اشکال مختلف ویتامین D با توانایی پیشگیری و یا سرکوب بیماریهای اتوایمیون در مدل‌های حیوانی می توانند نقش سرکوب سیستم ایمنی را بازی کنند. در همین رابطه نتایج بررسیها نشانگر آن است که ۱ و ۲۵- هیدروکسی ویتامین D3 می تواند از پیدایش انسفالومیلیت اتوایمیون تجربی، آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، دیابت نوع یک و بیماریهای التهابی روده بزرگ جلوگیری نموده و یا تظاهرات آنها را سرکوب نماید.^(۱۲ و ۱۳)

نمونه رابطه عکس دارد. با استفاده از چندین استاندارد با میزان ویتامین D معلوم، یک منحنی از فعالیت طول موج- غلظت ترسیم شد که به کمک منحنی غلظت نمونه مجهول سنجیده شد.

ابتدا تمام استانداردها، کنترلها و نمونه ها به دمای قبل از استفاده به دمای اتاق (۱۸-۲۵ درجه سانتیگراد) رسانده شد و در یک نوبت کاری استفاده گردید. مقدار ۲۵ میکرولیتر از هر استاندارد، کنترل و نمونه های سرمی، که طبق دستور کیت آماده سازی شده بود، به چاهکها اضافه شد. مقدار ۷۵ میکرولیتر از محلول Sample diluent به داخل کلیه چاهکها اضافه شد. چاهکها با استفاده از shaker پلیت به مدت ۲۰ ثانیه در ۲۰۰-۴۰۰ rpm تکان داده و مخلط شد. سپس به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. محلول رویی دور ریخته شد و چاهکها با بافر 1X به مقدار ۳۵۰ میکرولیتر به تعداد ۳ بار شستشو شد. سپس مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آنزیم کونژوگه ویتامین D به همه چاهکها اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۲۸-۲۵ درجه (اتاق) انکوبه گردید. محلول رویی دور ریخته شد و چاهکها با بافر 1X به مقدار ۳۵۰ میکرولیتر به تعداد ۳ بار شستشو شد. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول سوپسترای آماده به همه چاهکها اضافه گردید و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه شد. در مرحله بعد مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از محلول متوقف کننده به همه چاهکها اضافه شد و جذب نوری ویتامین D در ۴۵۰ نانومتر قرائت گردید. وضعیت سطح سرمی ویتامین D در هر نمونه مشخص گردید.

برای روشهای آماری از نرم افزار SPSS تحت ویندوز استفاده شد. در ابتدا به منظور بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها، از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف kolmogrove- smirnov استفاده شد. از آزمون آماری من ویتنی برای

از بین ویتامینها، نقش ویتامین D در درمان بیماریهای اتوایمیون بسیار مورد توجه بوده است. همچنین شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین کمبود ویتامین D و بروز بیماریهای خودایمنی وجود دارد. از آنجایی که مطالعات در مورد سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به لیکن پلان اندک است، هدف این مطالعه بررسی سطح این ویتامین در بیماران مبتلا به لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم بود.

مواد و روشها

ویتامین D در خون ۶۶ بیمار و ۳۰ فرد سالم با استفاده از روش الایزا اندازه گیری شد. به این منظور از کیت ۹۶ تایی شرکت الایزا مربوط به anti-vit D3 خریداری شده از شرکت بایرکس فارس استفاده شد. مقادیر نرمال براساس کاتالوگ این شرکت به این صورت بود که:

مقادیر کمتر از ۱۰ng/ml، مبتلا به کمبود ویتامین D در نظر گرفته شد. مقادیر ۱۰-۲۹ng/ml، دارای مقادیر ناکافی ویتامین، مقادیر ۳۰-۱۰۰ng/ml، دارای مقادیر کافی ویتامین و مقادیر بیش از ۱۰۰ng/ml، مبتلا به سمیت ویتامین D شناخته شدند.

در این روش کالیبراتور ویتامین D، نمونه بیمار یا کنترل ابتدا به داخل چاهکهای پوشیده شده با آنتی بادی ضد ویتامین D اضافه شد و سپس محلول رقیق کننده نمونه جهت جداسازی مولکولهای ویتامین D از پروتئینهای حامل به چاهکها اضافه شد. با افزوده شدن محلول کار آنزیم کونژوگه، رقابت بین غلظت مشخص از ویتامین D بیوتینه با ویتامین D نمونه برای اتصال به جایگاههای اتصال آغاز می شود. بعد از طی مراحل انکوباسیون مشخص و شستشو، با اضافه شدن سوپسترا، رنگ تولید می شود که شدت رنگ تولید شده با غلظت ویتامین D

بودند و یا سابقه مصرف داروهای مکمل و ویتامین D را داشتند، از مطالعه حذف شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جداول زیر نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری با آزمون T-test نشان داد اختلاف معنی داری از نظر میانگین سنی بین گروهها وجود داشت ($P=0/039$). اما بررسی توزیع جنس با استفاده از آزمون کای اسکوئر اختلاف معنی داری بین گروه ها نشان نداد ($P=0/172$).

مقایسه ویتامین D در بین بیماران و افراد سالم و همچنین مقایسه بین انواع بیماری لیکن پلان دهانی استفاده شد. $P<0.05$ به عنوان سطح معناداری در تمام آزمونها در نظر گرفته شد.

یافته ها

تعداد ۶۶ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی، از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید فقیهی که دارای پرونده بودند، به عنوان گروه مورد و همچنین تعداد ۳۰ نفر افراد سالم داوطلب نیز از مراجعه کنندگان به مرکز انتقال خون شهر شیراز به عنوان گروه کنترل، وارد مطالعه شدند. افرادی که تحت درمانهای قبلی یا دچار عود بیماری

جدول ۱. بررسی توزیع سن و جنسیت در بین بیماران و افراد سالم

p-value	جنسیت		p-value	سن (میانگین \pm انحراف معیار)	تعداد	گروهها
	زن (%)	مرد (%)				
	۴۵ (۶۸/۲)	۲۱ (۳۱/۸)		۵۵/۰۴ \pm ۱۱/۵۷	۶۶	بیماران مبتلا به لیکن پلان
۰/۱۷۲	۲۴ (۸۰/۰)	۶ (۲۰/۰)	۰/۰۳۹	۵۰/۱۰ \pm ۸/۵۸	۳۰	کنترل
	۶۹ (۷۱/۹)	۲۷ (۲۸/۱)		۵۳/۵۰ \pm ۱۰/۹۲	۹۶	کل

جدول ۲. میانگین مقدار ویتامین D در بین بیماران و گروه کنترل

P-Value	حداکثر	حداقل	انحراف معیار \pm میانگین	تعداد	گروه ها
	۵۸	۰/۰۱	۱۶ / ۶۶ \pm ۱۴ / ۳۶	۶۵	بیماران مبتلا به لیکن پلان
۰/۱۵	۶۶/۱۰	۳/۸۵	۲۰ / ۷۴ \pm ۱۶ / ۲۰	۳۰	کنترل
	۶۶/۱۰	۰/۰۱	۱۷ / ۹۵ \pm ۱۵ / ۰۰	۹۵	کل

داری بین دو گروه از نظر میانگین در ویتامین D وجود نداشت ($P=0/15$).

مقایسه آماری مقدار ویتامین D در بین بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی و افراد گروه کنترل، با آزمون من ویتنی انجام شد. نتایج نشان داد که اختلاف معنی

جدول ۳. توزیع ویتامین D براساس محدوده کمبود، ناکافی، کافی و سمی در بین گروه کنترل و بیمار

گروه ها	محدوده مقادیر ویتامین D3		فراوانی نسبی مقدار کافی ویتامین D3 (بین ۳۰ تا ۱۰۰ ng/ml)	فراوانی نسبی مقدار سمی ویتامین D3 (بیش از ۱۰۰ ng/ml)	P-value من ویتنی	مجموع
	کمبود ویتامین D3 (کمتر از ۱۰ ng/ml)	تعداد(درصد)				
بیماران مبتلا به لیکن پلان	۲۶(۳۹/۴)	تعداد(درصد)	۸(۱۲/۱)	۱(۱/۵)	۰/۳۱۹	۶۶(۱۰۰/۰)
کنترل	۹(۳۰/۰)	تعداد(درصد)	۶(۲۰/۰)	۰(۰/۰)		۳۰(۱۰۰/۰)
مجموع	۳۵(۳۶/۵)	تعداد(درصد)	۱۴(۱۴/۶)	۱(۱/۰)		۹۶(۱۰۰/۰)

* داده ها بوسیله (درصد) تعداد توصیف شدند.

در حالیکه در افراد گروه کنترل، کسی ویتامین بالاتر از محدوده ۱۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر نداشت.

تعداد افرادی (۵۷ نفر) که مقدار ویتامین کم یا ناکافی داشتند، در گروه بیماران مبتلا به لیکن پلان، بیش از افراد کنترل بود (۷۰/۳۷٪) اما افرادی که مقدار ویتامین D نرمال داشتند، تقریباً در هر دو گروه بیمار و کنترل مشابه بود. بررسی مقدار کمبود ویتامین D در بین بیماران و افراد کنترل نیز نشان داد، با وجود اینکه تعداد ۲۶ نفر از افراد بیمار، در مقابل ۹ نفر از افراد کنترل، دچار کمبود ویتامین D بودند، اما اختلاف معنی داری بین آنها وجود نداشت.

با توجه به نوع کیت الیزا محدوده نرمال و غیرنرمال ویتامین متفاوت تعریف گردید. افرادی که مقادیر ویتامین D کمتر از ۱۰ نانوگرم/میلی لیتر داشتند، افرادی بودند که دچار کمبود ویتامین D3 بودند. تعداد این افراد در گروه بیمار، ۲۶ نفر (۳۹/۴٪) و در افراد کنترل ۹ نفر (۳۰/۰٪) بود. همچنین ۳۱ نفر (۴۷/۰٪) از بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی دچار مقادیر ناکافی ویتامین D (بین ۱۰-۳۰ نانوگرم/میلی لیتر) بودند؛ در حالیکه در افراد کنترل، ۱۵ نفر (۵۰/۰٪) دچار مقادیر ناکافی ویتامین D بودند. ۱ نفر در گروه بیماران (۱/۵٪) مقادیر سمی ویتامین D داشت،

جدول ۴. بررسی ویتامین D در تائیه‌های بیماری لیکن پلان دهان

Chi square P-Value	ویتامین		P-Value	انحراف معیار + میانگین	نوع لیکن پلان
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)			
۰/۴۷۵	۲ (۲۵/۰)	۳۰ (۵۲/۶۳)	۰/۸۵	۱۴/۸۰ ± ۱۱/۴۱	اروزیو- ترفیک
	۶ (۷۵/۰)	۲۷ (۴۷/۳۶)		۱۸/۴۶ ± ۱۶/۷۲	غیر اروزیو
	۸ (۱۰۰/۰)	۵۷ (۸۷/۶۹)		۱۶/۶۶ ± ۱۴/۳۶	کل

طبیعی یا سنتتیک درمانی در القای آپوپتوز در سلولهای سرطانی استفاده کرد.^(۱۵) در مطالعه حاضر نیز با توجه به اینکه سطح سرمی ویتامین D کاهش یافته است اما اگر سطح بیان گیرنده ویتامین D نیز بررسی شود می تواند نقش این محور را در بیماری لیکن پلان دهانی بهتر مشخص کند.

مطالعه ای که توسط Varma و همکاران^(۱۶) به صورت مطالعه موردی در سه بیمار مبتلا به لیکن پلان انجام شد نشان داد کمبود مقدار ویتامین D با بروز علائم و مشکلات مربوط به بیماری لیکن پلان دهانی مرتبط است و تجویز مکملهای ویتامین D با بهبود شرایط بیماران همراه بوده است.^(۱۶) با وجود اینکه در مطالعه حاضر اختلاف معنی داری بین گروه بیمار و کنترل یافت نشد، اما مشخص شد ۳۹/۶٪ و ۴۷٪ از افراد بیمار به ترتیب دچار کمبود و مقدار ناکافی ویتامین D3 بودند. این نتیجه در راستای نتیجه Thum-Tyzo و همکاران^(۱۷) بود که نشان دادند ۸۴٪ و ۱۵٪ از افراد مبتلا به لیکن پلان دچار کمبود و مقدار ناکافی ویتامین D هستند.

تاکنون ویژگیهای سرکوب کنندگی و تنظیم کنندگی ویتامین D بر روی سلولهای ایمنی مشخص شده است. ویتامین D بر روی هر دو لنفوسیت B و T تاثیر دارد. بیان مکرر گیرنده ویتامین D در سلولهای ایمنی زیادی مانند سلولهای B و T فعال، نقش تنظیم کنندگی ویتامین D در انواع مختلف بازوهای سیستم ایمنی را نشان می دهد. شواهد فراوانی وجود دارد که ثابت می کند کمبود ویتامین D علاوه بر نقش شناخته شده در اختلالات استخوانی، در بروز چندین بدخیمی، بیماریهای متابولیک و قلبی عروقی، اختلالات عصبی و ایمنی مانند بیماریهای اتوایمیون نقش دارد.^(۱۸) بنابراین انتقال سیگنال گیرنده

همچنین بررسی مقادیر ویتامین D3 در بین انواع تاپیهای لیکن پلان دهانی و افراد کنترل نشان داد کمبود یا مقدار ناکافی ویتامین D3، در بین تاپی های آروزو - آتروفیک و غیر آروزو تقریباً مشابه بود و اختلاف معنی داری بین آنها وجود نداشت (P=۰/۸۵).

بررسی همبستگی بین کمبود ویتامین D در بین افراد شرکت کننده در مطالعه نشان داد ارتباط معکوس و معنی داری بین افزایش سن و کمبود ویتامین D وجود داشت (P=۰/۰۱۵ و r=-.247) اما جنس با کمبود ویتامین D همبستگی نداشت.

بحث

در مطالعه حاضر به بررسی سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به لیکن پلان و افراد سالم پرداخته شد. نتایج این مطالعه نشان داد سطح سرمی ویتامین D3 اختلاف معنی داری بین دو گروه کنترل و بیمار نداشت.

بیماری لیکن پلان یک بیماری التهابی مخاط غشایی دهان و پوست است که فاکتورهای اتیولوژیکی مختلفی در بروز آن گزارش شده است. اما پاتوژنز آن به طور کامل مشخص نشده است. ویتامین D یکی از پروهورمونهای استروئیدی است که به عنوان یک فاکتور در تشخیص بعضی از بیماریها به کار می رود اما به ندرت در بیماری لیکن پلان مورد بحث قرار گرفته است. در یک مطالعه که توسط Grimm و همکاران^(۱۵) انجام شد مشخص شد که گیرنده ویتامین D به طور معنی داری در ضایعات پیش سرطانی و سرطانی اسکواموس سل کارسینوما افزایش یافته بود اما سطح سرمی ویتامین D در افراد مبتلا به سرطان پایین بود و همبستگی معنی داری بین سطح سرمی ویتامین D و بیان گیرنده آن وجود نداشت. در این مطالعه بیان شد که با توجه به افزایش گیرنده ویتامین D در افراد مبتلا به OSCC می توان از ویتامین

بنابراین تلاش برای کاهش بروز سرطان پوست ممکن است پیامدهای ناخواسته توسعه کمبود ویتامین D را در بر داشته باشد.^(۲۱) از این زمان بروز لیکن پلان دهانی نیز می تواند افزایش یابد و این دو ارتباط قوی با هم داشته باشند.

کمبود ویتامین D در سنین مختلف حائز اهمیت می باشد. نتایج این مطالعه نیز نشان داد همبستگی معکوس و معنی داری بین کمبود ویتامین D و افزایش سن افراد وجود دارد. به عبارتی هر چقدر سن افراد بالاتر از میانگین ۵۰ سال باشد، خطر کمبود ویتامین D و بروز بیماریها افزایش می یابد. ویتامین D به دلیل انحلال در چربی، در دوزهای بالا در توده چربی بدن ذخیره می شود و بعد از اشباع شدن خطر مسمومیت را بالا می برد.

در سنین بالاتر به دلایلی شامل کاهش توده چربی بدن و کاهش خطر تجمع، همچنین بدلیل کاهش توان پوست در سنتز ویتامین D، تغذیه ناکافی، کمبود ویتامین بروز می یابد. بنابراین می توان با کنترل سرمی ویتامین D در افراد بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و افراد سالم دوزهای بیشتری را تجویز کرد.^(۲۲) با توجه به اینکه یکی از محدودیتهای این مطالعه، تعداد کم بیماران و گروه کنترل همسان سازی شده است، مطالعات دیگر با حجم نمونه بیشتر جهت فهم روشنی از نقش ویتامین D در لیکن پلان دهانی توصیه می گردد. همچنین بررسی سرمی ویتامین D، به همراه بررسی مولکولی و ایمونوهیستوشیمیایی گیرنده ویتامین D در لیکن پلان دهانی و نیز بررسی تایپهای مختلف بیماری لیکن پلان دهانی و فاکتورهای پاتولوژیک در کنار بررسیهای سرمی توصیه می گردد.

ویتامین D می تواند پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تنظیم کند.

مشخص شده است که لیکن پلان یک اختلال مرتبط با سیستم ایمنی بدن است و نوع آروزیو آن پتانسیل آشکاری برای تبدیل شدن به بدخیمی دارد. فرم آروزیو و آتروفیک در مخاط دهان، تمایل بالایی به سرطان زایی دارند.^(۱۹) در مطالعه حاضر مشخص شد که میانگین ویتامین D3 در بیماران مبتلا به فرم آروزیو و آتروفیک نسبت به بیماران فرم غیر آروزیو کمتر بود و تعداد افراد کمتری هم مقدار ویتامینی D3 نرمال داشتند اما این اختلاف معنی دار نبود. به نظر می رسد اگر تعداد نمونه های بیشتری مورد بررسی قرار گیرد، این اختلاف بارزتر شود و نقش ویتامین D3 و ارتباط آن با فرمهای بیماری لیکن پلان مشخص گردد.

تعداد قابل توجهی از مطالعات *in vivo* و *in vitro* نشان داده اند که فعالترین متابولیت ویتامین D، ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی کلسیفرول یا کلسی تریول است؛ که خاصیت ضد تکثیری، پیش آپوپتیکی و ضد رگزایی دارد. درمان ترکیبی کلسی تریول و تعداد زیادی از داروهای سایتوتوکسیک اثرات هم افزایی یا حداقل کمی دارند.^(۲۰)

مقادیر ناکافی ویتامین D در بین جمعیت عمومی جامعه شیوع دارد که به علت افزایش استفاده از کرمهای ضدآفتاب، افزایش فعالیتهای در فضای بسته و پوشش پوست با لباسها بوجود می آیند. همانگونه که نتایج این مطالعه نشان داد تعداد ۹ نفر (۳۰٪) از افراد کنترل، دچار کمبود و تعداد ۱۵ (۵۰٪) نفر، دچار مقدار ناکافی ویتامین D3 بودند. به نظر می رسد یکی از دلایل عدم معنی داری، تفاوت ویتامین D3 در بین گروه بیماران و افراد کنترل به دلیل مقادیر کمبود ویتامین D در افراد کنترل باشد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین سطح سرمی ویتامین D در بیماران مبتلا به لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم یافت نشد؛ اگرچه تعداد بیشتری از افراد بیمار، دچار کمبود و مقدار ناکافی ویتامین D بودند. بنابراین به نظر می رسد مطالعات بیشتری برای اثبات نقش ویتامین D در بروز لیکن پلان نیاز است.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از پایان نامه دانشجویی دکتر سپیده سیف با شماره ۸۹۹۶۲۳۲ در دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد مراحل آماری آن توسط دکتر مهرداد وثوقی در مرکز توسعه پژوهش دانشکده دندانپزشکی انجام گرفته که بدینوسیله قدردانی می گردد.

منابع

1. Eisen D, Carozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V. Oral lichen planus: Clinical features and management. *Oral Dis* 2005; 11(6): 338-49.
2. Thanakun S, Musikasukont P. Psychological profile in a group of Thai patient with oral lichen planus. *J Mahidol Dent* 2006; 26: 219-26.
3. Martin S, Greenberg M, Glick M, Ship J. *Burket's Oral Medicine. Diagnosis and Treatment*. 11th ed Hamilton: B.C. Inc; Decker 2008: P.191-206.
4. Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49(2): 89-106.
5. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D in autoimmune, infectious and allergic diseases: A vital player? *Best Pract Res Clin Endocrin Metabolism* 2011; 25(4): 617-32.
6. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88(4): 431-6.
7. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP ,et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metabolism* 2011; 96(7): 1911-30.
8. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Eng J Med* 1992; 327(23): 1637-42.
9. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(4): 482-96.
10. Lee YH, Bae S-C, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Molecule Biol Reports* 2011; 38(6): 3643-51.
11. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases. *Molecule Endocrin* 2003;17(12): 2386-92.
12. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2007; 178(1): 145-53.
13. Bikle DD. Vitamin D and immune function: Understanding common pathways. *Curr Osteoporosis Reports* 2009; 7(2): 63-58.
14. Hewison M. Vitamin D and immune function: An overview *Proc Nutr Soc*. 2012; 71(1): 50-62.
15. Grimm M, Cetindis M, Biegner T, Lehman M, Munz A, Teriete P, et al. Serum vitamin D levels of patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and expression of vitamin D receptor in oral precancerous lesions and OSCC. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal* 2015; 20(2): e188.
16. Varma RB, Valappila NJ, Pai A, Saddu SC, Mathew N. Oral lichen planus: Is vitamin D deficiency a predisposing factor? A case report. *IJSS* 2014; 2(7): 230.

17. Thum-Tyzo K, Petkowicz B, Tyzo B, Pedowska M, Dziedzic M. OI0378 Vitamin D3 and oral health in patients with lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117(5): e385.
18. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, Alt C, Habtezion A, Soler D, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Natur Immun* 2007; 8(3): 285.
19. Van Dis M, van der Meij E, Schepman K, Smeele L, van der Wal J, Bezemer P, et al. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod* 1999; 88(3): 307-10.
20. Woloszynska-Read A, Johnson CS, Trump DL. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrin Metabolism* 2011; 25(4): 605-15.
21. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect* 2011; 63(5): 321-6.
22. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The longitudinal aging study amsterdam. *J Clin Endocrin Metabolism* 2003; 88(12) :5766-72.