

## مقایسه فلور میکروبی و pH دهان در بیماران دچار آفتوز راجعه دهان در دوره‌های حمله و بهبودی بیماری

دکتر تورج رشیدی<sup>۱</sup>، دکتر آذر مدخت علمداری مهد<sup>۲</sup>

۱- استادیار پوست، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه؛ ۲- متخصص آسیب‌شناسی بالینی، ارومیه

**زمینه و هدف:** آفتوز راجعه دهان، بیماری عودکننده‌ای است که با زخم‌هایی مشخص می‌شود که مخاط دهان را درگیر می‌کند. هدف از این مطالعه مقایسه فلور میکروبی و pH دهان بیماران مبتلا به آفتوز راجعه دهان در حین حمله‌های آفت و در زمان بهبودی بود.

**روش اجرا:** در این مطالعه توصیفی تحلیلی و با روش نمونه‌گیری غیرتصادفی ساده از ۲۸ بیمار مبتلا به آفتوز راجعه دهان در دو مرحله حاد و بهبودی، از مخاط دهان جهت کشت در محیط‌های هوازی و بی‌هوازی نمونه‌گیری و pH دهان تعیین شد.

**یافته‌ها:** در فلور دهان در مراحل حمله بیماری و بهبودی ضایعه‌ها در محیط‌های هوازی از نظر رشد استرپتوکوک‌های غیر از گروه A و باسیل‌های گرم مثبت تغییری مشاهده نشد. در ۳ بیمار (۱۰/۷٪) در مرحله حمله بیماری، استافیلوکوک اورئوس رشد کرد در حالی که در مرحله بهبودی در ۲ مورد (۷/۱٪) این میکروب رشد کرد که از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود. از نظر رشد استرپتوکوک‌های گروه A و باسیل‌های گرم منفی نیز اختلاف معنی‌داری دیده نشد. در مقایسه رشد میکروب‌ها در محیط‌های بی‌هوازی، رشد استرپتوکوک‌های غیر گروه A در مرحله حمله بیماری افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان داد: ۷۱/۴٪ در مقابل ۳۹/۳٪ (P < ۰/۰۱). در مورد سایر میکروب‌ها اختلاف قابل توجهی مشاهده نشد. از نظر pH دهان در ۵۳/۳٪ افراد در زمان حمله بیماری افزایش pH دیده شد و در ۲۰٪ کاهش وجود داشت در حالی که در ۲۶/۷٪ تغییری در pH دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** در آفت راجعه دهانی، افزایش رشد قابل ملاحظه استرپتوکوک‌های غیر گروه A در مرحله حمله بیماری مشاهده می‌شود. PH دهان نیز در اکثریت بیماران در مرحله حمله بیماری افزایش نشان می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** آفتوز راجعه دهان، فلور دهان، pH دهان، کشت میکروبی

فصلنامه بیماری‌های پوست ۱۳۸۵؛ دوره ۹ (۴): ۳۵۰-۳۵۴

وصول مقاله: ۸۴/۱۱/۹ پذیرش: ۸۵/۵/۱

### مقدمه

۲۰٪-۱۰٪ جمعیت را درگیر می‌کند. بیماری مزبور سه شکل بالینی دارد: زخم‌های آفتوز مینور که شایع‌ترین شکل آن است، زخم‌های ماژور یا اولسر Sutton و اولسرهای هرپتی شکل.

فواصل بروز حمله‌ها متغیر است و از چند روز تا چند ماه طول می‌کشد. محل بروز این زخم‌ها بیش‌تر در

آفتوز راجعه دهان یک بیماری عودکننده است که با حمله‌های راجعه زخم‌های دهانی مشخص می‌شود که ۱-۴ هفته طول می‌کشد. این بیماری معمولاً به شکل زخم‌های گرد با حدود مشخص، مرکز نکروتیک سفید و حاشیه اریماتوز بروز می‌کند که چند هفته طول می‌کشد. این بیماری شایع است و بر حسب برخی منابع خارجی

مؤلف مسوول: دکتر تورج رشیدی - ارومیه، خیابان کاشانی، بیمارستان طالقانی، بخش پوست

پست الکترونیک: [rashidi@umsu.ac.ir](mailto:rashidi@umsu.ac.ir)

سیتومگالو ویروس CMV نیز در اتیولوژی این بیماری متهم شناخته شده است (۹).

در مورد علل باکتریال نیز مطالعه‌هایی صورت گرفته است از جمله در برخی مطالعه‌ها در مورد نقش L-form باکتری استرپتوکوک، شواهدی یافت شده است (۱۰).

در مورد نقش هلیکوباکتر پیلوری نیز مطالعه‌هایی صورت پذیرفته است که نتایج متغیری داشته است از جمله در یک مطالعه در زخم این بیماران DNA هلیکوباکتر پیلوری به روش PCR یافت شده است در حالی که در مطالعه دیگر شواهد مثبتی به دست نیامده است (۱۱-۱۴).

همان طور که قبلاً ذکر شد این بیماری بسیار شایع است و ۲۰٪-۱۰٪ افراد را گرفتار می‌کند (۴ و ۲۰). لذا این بیماری با توجه به شیوع بسیار بالا، سبب هزینه بسیار زیاد مالی، زمانی و نیز رفتاری‌های فراوان روحی - روانی برای بیماران می‌شود. با توجه به مطالب بالا این بررسی به منظور مقایسه فلور میکروبی و pH دهانی بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی در دوره حاد و بهبودی صورت گرفت.

### روش اجرا

در این مطالعه مبتلایان به آفت راجعه دهانی مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان طالقانی ارومیه و مطب مولف مسوول بررسی شدند. افرادی که در یک ماه اخیر یا بیمارانی که به هر دلیلی تحت درمان بوده اند از مطالعه خارج شده اند.

بعد از توجیه بیماران و تکمیل فرم اطلاعاتی، از محل زخم آفت آن‌ها در آزمایشگاه نمونه برداری شد و نمونه به محیط‌های کشت هوازی و بی‌هوازی، شامل Nutrient agar، EMB، blood agar و جاربی‌هوازی با Co2 gaspack (همگی ساخت Merk آلمان) انتقال داده شده و در صورت رشد برای تعیین نوع آن از محیط‌های افتراقی، شامل اوره، سیترات، ONPG، SIM،

قسمت‌های نرم مخاط دهان و لب (بافت غیر کراتینیزه) ایجاد می‌شود ولی گه گاه بافت‌های کراتینیزه مانند کام سخت را هم گرفتار می‌کند (۲ و ۱).

در مورد اتیولوژی این بیماری نظریه‌های مختلفی وجود دارد و مطالعه‌های زیادی صورت گرفته، ولی تاکنون شواهد قاطعی به نفع عامل اتیولوژیک خاصی یافت نشده است. زمینه خانوادگی در تعدادی از بیماران یافت شده است و در یک مطالعه در حدود یک سوم موارد در خانواده فرد بیمار، سابقه بیماری وجود داشت و در این بیماران برخی HLA ها با فراوانی بیش تری یافت شده بود (۳).

برای این بیماری تعدادی عوامل زمینه‌ای ذکر شده است از جمله: آنمی فقر آهن یا کمبود اسید فولیک، ویتامین B12، بیماری سلیاک یا بیماری‌های همراه با سندرم سوء جذب، اختلال‌های اندوکراین به خصوص کمبود پروژسترون، بیماری بهجت و سندرم Sweet، عفونت HIV، SLE (۴).

در مورد علت اساسی این بیماری بررسی‌های فراوانی صورت گرفته است و دو دسته از عوامل بیش تر مورد توجه قرار گرفته‌اند: یکی مکانیسم‌های ایمنی و دیگر علل عفونی. در مورد اختلال‌های ایمنی، بررسی‌هایی صورت پذیرفته، ولی به جز معدودی اختلال‌های غیراختصاصی در سیستم ایمنی، نقایص دیگری دیده نشده و هیچ دلیل قاطعی به نفع وجود اختلال در سیستم ایمنی فعلاً به دست نیامده است.

در مورد علل عفونی نیز بررسی‌هایی صورت گرفته ولی فقط شواهد پراکنده‌ای به نفع علل عفونی وجود دارد.

در مورد علل ویرال، مطالعه‌هایی به اجرا درآمده و در این بیماران مواردی پراکنده از همراهی ویروس Foot & Mouth (FMV) دیده شده است و نیز مواردی از سندرم aphthous stomatitis، pharyngitis and adenitis، periodic fever گزارش شده است (۵-۸). ویروس

اختلاف گزارش کشت های هوازی و بی‌هوازی بین مرحله حاد و بهبودی، به جز در مورد استرپتوکوک غیر گروه A محیط بی‌هوازی (۷۱/۴۲٪) در مرحله حاد و در مقابل (۳۹/۲۸٪) در مرحله بهبودی،  $p=0/01$  به لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

۱۴، ۲۹، ۶۴ و ۱۱ درصد ارگانسیم‌های هوازی جدا شده در مرحله حاد به ترتیب به سفالکسین، تتراسیکلین، کلیندامایسین - پنی‌سیلین و کوتری ماکسازول و ۲۵، ۳۳، ۵۰ و ۸ درصد ارگانسیم‌های جدا شده از محیط‌های کشت بی‌هوازی به ترتیب به سفالکسین، کلیندامایسین، پنی‌سیلین و تتراسیکلین - کوتری ماکسازول حساس بودند.

pH دهانی ۵۳ درصد بیماران در مرحله حاد آفت، نسبت به مرحله بهبودی، افزایش و ۲۰ درصد کاهش نشان داد. در ۱۷ درصد بیماران pH دو مرحله، تغییری نداشت.

### بحث

در مورد علل ایجادکننده آفتوز راجعه دهان، مطالعه‌های زیادی صورت گرفته یا در دست اجرا است و عوامل مختلفی در ایجاد این بیماری مورد شک هستند (۱-۳). از علل مطرح شده مختلف، عوامل عفونی، مورد مطالعه فراوان قرار گرفته‌اند (۹-۵). از این علت‌ها می‌توان به عوامل ویروسی اشاره کرد، از جمله در یک مطالعه آنتی‌بادی سرمی علیه سیتومگالو ویروس، واریسلا زوستر و هرپس ویروس ۶ انسانی در بیماران دچار آفتوز راجعه پیدا کرده‌اند (۵). در یک مطالعه دیگر در برخی از بیماران دچار آفتوز راجعه آنتی‌بادی علیه سیتومگالو ویروس همراه با بیماری بهجت یافت شده است (۹). در یک مطالعه دیگر در بیماران با آفتوز راجعه شواهدی از همراهی مابین ویروس ابشتین بار با ضایعه‌های پره اولسراتیو دهان و بهجت یافت شده است (۶). سندرمی به نام Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (FAPA) گزارش شده است، که در آن حمله‌های تب،

TSI و VP استفاده شد. pH دهان با استفاده از pH meter (ساخت شرکت Merk آلمان) اندازه‌گیری شد. بعد از دو هفته و متعاقب اطمینان از بهبود ضایعه‌ها و برای کشت و تعیین pH مجدداً نمونه‌برداری (از همان منطقه قبلی) صورت گرفت. اختلاف‌ها با استفاده از آزمون مربع کای، با قبول مرز معنی‌داری  $P<0/05$ ، مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

از ۴۰ بیمار مورد بررسی در مرحله حاد بیماری ۲۸ نفر (۱۸ زن و ۱۰ مرد) در مرحله بهبودی برای معاینات مراجعه کردند. ۴۶، ۲۱، ۱۱، ۴۰ تا ۲۹، ۴۰ تا ۴۹، ۱۰ تا ۱۹ سال قرار داشتند. گروه‌های سنی ۳۰ تا ۳۹، ۵۰ تا ۵۹ و ۶۰ تا ۶۹ سال هر کدام شامل ۷ درصد بیماران می‌شد.

نتیجه کشت هوازی در زمان حمله آفت استرپتوکوک (به جز گروه A لانسفیلد) در ۲۶ مورد (۹۲/۸۵٪)، باسیل‌های گرم مثبت در ۱۴ مورد (۵۰٪)، استافیلوکوک اورئوس در ۳ مورد، استرپتوکوک گروه A در ۲ مورد و پنوموکوک و انتروباکتر هر کدام در یک مورد گزارش شد. در کشت‌های بی‌هوازی زمان حمله در ۲۰ مورد استرپتوکوک غیر گروه A لانسفیلد و ۱۰ مورد باسیل گرم مثبت رشد کرد ( $p=0/63$ ).

در کشت‌های هوازی مرحله بهبودی استرپتوکوک غیر گروه A لانسفیلد در ۲۵ مورد (۸۹/۲۸٪)، باسیل گرم مثبت در ۱۴ مورد (۵۰٪)، استرپتوکوک گروه A در ۳ مورد، استافیلوکوک اورئوس در ۲ مورد و انتروباکتر در یک مورد گزارش شد. در کشت‌های بی‌هوازی این مرحله، استرپتوکوک غیر گروه A و باسیل گرم مثبت هر کدام در ۱۱ مورد و استرپتوکوک گروه A در ۳ مورد رشد کرد.

آفتوز با فارنژیت و آدنیت - که چندین روز طول می‌کشد - در کودکان گزارش شده است. این علائم بیان گر شبهاتی در مورد نقش ویروس‌ها در ایجاد آفتوز راجعه دهان است (۷۸). در مورد نقش عوامل باکتریال نیز مطالعه‌هایی صورت گرفته است، از جمله در یک مطالعه که در مورد همراهی مابین آفتوز راجعه دهان و استرپتوکوک اورالیس *Streptococcus oralis* به اجرا درآمد، در نهایت معلوم شد که مابین این دو مورد همراهی خاصی وجود ندارد (۱۰). در یک مطالعه دیگر به نقش احتمالی باکتری‌های دیگر از جمله *L-formis Streptococcus sanguis* اشاره شده است.

در مورد نقش هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد این بیماری نیز مطالعه‌های مختلف، با نتایج متغیر صورت پذیرفته است. از جمله در یک مطالعه، محققان موفق به یافتن DNA هلیکوباکتر پیلوری در زخم دهان این بیماران به روش PCR شده‌اند (۱۱) ولی یک مطالعه دیگر در سطح IgG سرمی علیه هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دچار آفتوز راجعه دهانی با بیماران گروه کنترل هیچ اختلاف خاصی نشان نداده است (۱۴).

در این مطالعه تعداد افراد مؤنث بیش تر بود که یک موضوع قابل بررسی است و در صورت تایید این موضوع در مطالعه با بیماران بیش تر، می‌توان در مورد علت این افزایش و احیاناً نقش عوامل هورمونی در این بیماری پرداخت.

از نظر سنی، تعداد بیماران در گروه سنی ۲۹-۲۰ سال با سایر گروه‌ها اختلاف مشخصی داشتند در حالی که ما هیچ مراجعه کننده زیر ۱۰ سال نداشتیم و این امر نیز می‌تواند موضوع قابل بررسی باشد.

از نظر مقایسه باکتری‌های رشد یافته در محیط‌های هوازی و بی‌هوازی، در مراحل حمله بیماری و بهبودی

دیدیم که در مرحله حمله بیماری، در محیط‌های هوازی در ۹۲/۸۵٪ موارد، استرپتوکوک‌های غیر از گروه A رشد کرد و همین میکروب‌ها در مرحله بهبودی بیماری در ۸۹/۲۸٪ بیماران رشد کرد. در زمان وجود بیماری در ۵۰٪ افراد، باسیل‌های گرم مثبت دیده شد و در مرحله بهبودی نیز به همین تعداد باسیل گرم مثبت رشد کرد. در ۱۰/۷۱٪ افراد در مرحله حمله بیماری استافیلوکوک اورئوس رشد کرد در حالی که در مرحله بهبودی بیماری این میکروب در ۷/۱۴٪ افراد رشد کرد. در زمان وجود بیماری در ۳/۵۷٪ بیماران باسیل گرم منفی از نوع انتروباکتر رشد کرد و در مرحله بهبودی نیز این باسیل به همین تعداد دیده شد. در مرحله حمله بیماری یک مورد پنوموکوک (۳/۵۷٪) رشد کرد که در زمان بهبودی این میکروب دیده نشد.

در مقایسه فلور دهان در محیط‌های بی‌هوازی در مراحل حمله و بهبودی بیماری دیدیم که رشد استرپتوکوک‌های غیر گروه A در مرحله حمله بیماری، نسبت به زمان بهبودی بیماری افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان داد (۷۱/۴۲٪) در مقابل (۳۹/۲۸٪،  $p=0/01$ ). در رشد باسیل‌های گرم مثبت، تغییری دیده نشد.

از نظر تغییرهای pH، در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران (۵۳٪) افزایش pH دهان دیده شد که بررسی علل این تغییرها نیز کمک کننده خواهد بود و ممکن است به تغییر در فلور میکروبی دهان یا تغییرهای رژیم غذایی مربوط باشد.

به طور خلاصه در فلور دهان در مراحل حمله و بهبودی ضایعه‌ها تغییرهایی دیده شد و گه گاه میکروب‌های جدیدی در مرحله حمله بیماری دیده می‌شوند که قابل بررسی بیش تری هستند.

هم چنین در pH دهان نیز تغییرهایی ایجاد می‌شود که نکته‌ای با قابلیت بررسی بیش تری است.

## References

- 1-Crispian Scully CBE. The oral cavity and lips. In: Burns T, Breathnach SM, Cox N, Griffiths C (editors). Rook's textbook of dermatology. Oxford: Blackwell Sciences, 2004: 66: 43-48.
- 2-Eisen D, Sexton J. Disorders of oral mucous membranes. In: Arndt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU (editors). Cutaneous medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996: 1330-31.
- 3-Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessen Co Int 2000; 31: 95-112.
- 4-Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. Sem Cutan Med Surg 1997; 16: 278-83.
- 5-Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster and human herpes virus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1999; 28: 12-15.
- 6-Sun A, Chang JG, Chu CT, et al. Preliminary evidences for an association of Epstein-Bar virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous stomatitis ulcers or Behcet's disease. J Oral Pathol Med 1998; 27: 168-75.
- 7-Kawashima H, Nishimata S, Shimizu T, et al. Highly suspected case of FAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis) syndrome. Pediatr Int 2001; 43: 103-36.
- 8-Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 253-56.
- 9-Sun A, Chang JG, Kao CL, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. J Oral Pathol Med 1996; 25: 212-18.
- 10-Riggio MP, Lennon A, Ghodratnama F, et al. Lack of association between Streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2000; 29: 26-32.
- 11-Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. J Oral Path Med (Denmark) 2000; 29: 507-13.
- 12-Nguyen AM, El-Zaatari FA, Graham DY. Helicobacter pylori in the oral cavity: a critical review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 76: 705-09.
- 13-Majumadar P, Shah SM, Dhujibhoy KP, et al. Lack of association between aphthous ulcers and Helicobacter pylori. Curr Prob Dermatol 1991; 3: 109-12.
- 14-Porter SR, Barker GR, Scully C, et al. Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod 1997; 83: 325-28.