

## بررسی اتیولوژی و خصوصیات بالینی ضایعات دهانی در مبتلایان به سرطان پس از

### شروع شیمی درمانی در بیمارستان امام رضا «ع» مشهد

دکتر زهرا عطایی\* - دکتر عباس جوادزاده\*\* - دکتر محمدمهدی کوشیار\*\*\* - دکتر مهرانگیز خواجه کرم‌الدینی\*\*\*\*

\*- استادیار گروه آموزشی تشخیص و بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

\*\* - دانشیار گروه آموزشی تشخیص و بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

\*\*\* - استادیار گروه آموزشی انکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

\*\*\*\* - استاد گروه آموزشی میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماران سرطانی به علت عوارض بیماری و نیز شیمی‌درمانی مستعد عفونت‌های موضعی و منتشر از جمله عفونت‌های دهانی می‌باشند. این مطالعه به منظور بررسی اتیولوژی و خصوصیات بالینی ضایعات دهانی در مبتلایان به سرطان پس از شروع شیمی‌درمانی به مدت شش ماه در پذیرفته‌شدگان بخش خون‌شناسی - سرطان‌شناسی بیمارستان امام رضا «ع» مشهد انجام گرفت.

**روش بررسی:** مطالعه به صورت توصیفی مقطعی به مدت شش ماه و بر روی ۱۴ بیمار مبتلا به سرطان که برای اولین بار تحت شیمی‌درمانی قرار می‌گرفتند انجام شد. جهت تشخیص عامل بوجودآورنده ضایعات دهانی علاوه بر نمای بالینی از آزمایش‌های سیتولوژی و کشت میکروبی استفاده شد. بررسیهای آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمون  $\chi^2$  انجام شد.

**یافته‌ها:** در ۱۴ بیمار ضایعات دهانی ایجاد شد که در مجموع براساس کشت و بررسی سیتولوژی نه ضایعه کاندیدایی و شش ضایعه هرپسی بود (یک بیمار به هر دو ضایعه مبتلا شد) و در هیچ‌کدام از بیماران ضایعه باکتریال ظاهر نشد.

این مطالعه نشان داد که عفونت کاندیدایی عامل ۶۴/۲٪ عفونت‌های دهانی در بیماران تحت شیمی‌درمانی می‌باشد. از نظر آماری رابطه ظهور عفونت کاندیدایی با تب، لکوپنی و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ). همچنین ۴۲/۹٪ ضایعات مربوط به ویروس هرپس سیمپلکس بودند که ظهور این عفونت با تب رابطه مثبت داشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه عفونت‌های کاندیدایی و هرپسی دهان در بیماران تحت شیمی‌درمانی یک عامل مهم ضایعات دهانی است که نمای بالینی ضایعات کاندیدایی تماماً به شکل پلاک سفید و منتشر و ضایعات هرپسی در بیشتر موارد به شکل زخم‌های وسیع با حاشیه سفید برجسته و اغلب یک‌طرفه و لوکالیزه بودند. عدم ظهور عفونت‌های باکتریایی را می‌توان به مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف یا احتمالاً خطای آزمایشگاهی نسبت داد.

**کلید واژه‌ها:** سرطان - شیمی‌درمانی - تظاهرات دهانی

وصول مقاله: ۸۳/۲/۱۷ اصلاح نهایی: ۸۳/۹/۲۵ پذیرش مقاله: ۸۳/۱۱/۲۹

نویسنده مسئول: گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان z\_atai@yahoo.com

#### مقدمه

موضعی و منتشر می‌باشند. (۱)، عفونت‌های دهانی در این بیماران شایع بوده و می‌تواند منجر به عفونت منتشر یا سپتی سمی و یا حداقل ایجاد درد و ناتوانی در بیماران به ویژه در هنگام غذا

در بیماران مبتلا به سرطان به دلیل عوارض بیماری و همچنین دریافت داروهای شیمی‌درمانی، سیستم ایمنی تضعیف می‌گردد. بنابراین، بیماران مستعد ابتلا به عفونت‌های

بالینی، در آن ذکر شده بود. دهان تمام بیماران از هنگام بستری شدن به طور یک روز در میان (هفته‌ای سه بار) مورد معاینه قرار گرفت معاینه و پر کردن پرسشنامه توسط پژوهشگر انجام شد. بیماران در هر جلسه از نظر وجود ضایعات مخاطی به طور دقیق مورد بررسی قرار گرفتند و به محض مشاهده ضایعه، در پرسشنامه، محل ضایعه و نمای بالینی ثبت شد و توسط سوآب استریل نمونه‌هایی از ضایعه برای انجام کشت و بررسی سیتولوژی تهیه می‌شد.

نمونه‌های کشت ویروس بلافاصله در داخل لوله آزمایش حاوی محیط ناقل (Transport medium) و نمونه‌های کشت کاندیدا و باکتری‌ها در داخل لوله آزمایش حاوی سرم فیزیولوژی و بویون قرار داده می‌شد و برای بررسی سیتولوژی نمونه‌های گرفته شده توسط سوآب استریل بر روی لام گسترده شده و توسط الکل نود درجه ثابت می‌گردید.

پس از آن این نمونه‌ها در داخل فلاسک یخ حداکثر با فاصله یک ساعت به بخش‌های ویروس شناسی و میکروب‌شناسی منتقل می‌شدند و بقیه مراحل شامل کشت ویروس، کاندیدا، باکتری و رنگ‌آمیزی و بررسی اسمیر سیتولوژی توسط تکنیسین مربوطه انجام می‌شد.

در پایان تعداد سلول‌های سفید خون بیماران که توسط آزمایشگاه روزانه انجام می‌شد و دمای بدن بیماران توسط دماسنج جیوه‌ای هنگام نمونه‌برداری از ضایعه توسط معاینه‌کننده گرفته می‌شد، ثبت می‌گردید. بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون  $\chi^2$  انجام می‌شد.

### یافته‌ها

۱- در بررسی حاضر، دامنه تغییرات سنی بیماران بین ۷۸-۹ سال و میانگین ۳۶/۷ سال بود. ۶۰٪ از بیماران (۲۴ تن از چهل بیمار) مبتلا به لوسمی (حاد و مزمن) بودند و ۴۰٪

خوردن شود. (۲)، برای درمان موفقیت‌آمیز این بیماران تشخیص صحیح و درمان به موقع ضایعات دهانی یک امر حیاتی است. (۱)

تحقیقات مشابهی که توسط Montgomery, Schneidman Cohen و Greenberg برای بررسی تظاهرات دهانی در بیماران با سرکوب سیستم ایمنی انجام شد نشان می‌دهد در افرادی که شدیداً سیستم ایمنی آنها تضعیف شده، علائم و نشانه‌های عفونت معمولاً سرکوب می‌شود، و عفونت نمای غیر اختصاصی پیدا می‌کند. بنابراین جهت تشخیص، علاوه بر نمای بالینی از آزمایشات پاراکلینیکی باید کمک گرفت، این محققان به کمک آزمایشات اختصاصی نشان دادند شایعترین عفونت در این بیماران، عفونت کاندیدایی و شایعترین زخم، زخم‌های هرپسی هستند. (۳-۸)

هدف از این مطالعه بررسی اتیولوژی و خصوصیات بالینی ضایعات دهانی در بیماران مبتلا به سرطان دهان پس از شروع شیمی درمانی می‌باشد. از آنجایی که بررسی‌های آزمایشگاهی به صورت رایج و برای تمام بیمارانی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند، به ویژه از نظر کشت ویروس عملی نمی‌باشد، تعیین میزان شیوع عفونت‌ها و نمای بالینی شایع آنها می‌تواند راهکاری جهت تشخیص ضایعه باشد.

### روش بررسی

این مطالعه به صورت توصیفی مقطعی در فاصله زمانی شش ماه در بیماران مبتلا به سرطان پذیرفته شده در بیمارستان امام رضا «ع» مشهد که برای اولین بار تحت شیمی درمانی قرار می‌گرفتند انجام شد. ابتدا پرسشنامه‌ای برای هر بیمار تکمیل گردید که شامل اطلاعات مربوط به سن، جنس، نوع سرطان و سابقه ابتلا به تبخال (هرپس عود کننده لب) تعداد گلبول‌های سفید وجود یا عدم تب و محل ضایعه و نمای

لبه ورمیلیون، و ستیبول گونه، مخاط آلوتولر، لته، سطح شکمی زبان، کف دهان با درصد برابر ۱۱/۱٪ مبتلا بودند. در ضایعات هرپسی بیشترین درصد برابر ۳۳/۳٪ مربوط به نواحی لبه ورمیلیون، سطح پشتی زبان، سطح شکمی زبان و کام نرم بود. مخاط آلوتولر و کام سخت در مرتبه دوم قرار داشتند با درگیری ۱۶/۷٪.

۶- بررسی تعداد گلبول‌های سفید بیماران در هنگام نمونه‌برداری نشان داد که در ۳۳/۳٪ بیماران دارای ضایعات هرپسی گلبول‌های سفید بین ۱۰۰۰-۲۰۰۰ بود. در حالی که در بیماران دارای ضایعات کاندیدایی در ۵۵/۶٪ موارد گلبول‌های سفید بین ۱۰۰۰-۲۰۰۰ بود. همچنین در این بیماران ۱۱/۱٪ موارد تعداد گلبول‌های سفید کمتر از هزار که رابطه معنی‌داری از نظر آماری بدست نیامد.

۷- در بررسی بین نوع عفونت دهانی و سابقه هرپس لب مشخص شد که در بین شش بیمار مبتلا به عفونت هرپسی دهان، ۶۶/۷٪ از بیماران (تعداد چهار بیمار) با عفونت هرپسی دهان سابقه هرپس لب داشتند، ولی ۳۳/۳٪ از آنها (تعداد دو بیمار) سابقه عود هرپس لب را اظهار نکرده ولی دچار ضایعه دهانی هرپسی شدند که این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نبود. ( $P > 0.05$ )

۸- بررسی دمای بدن بیماران نشان داد که بین وجود تب در هنگام نمونه‌برداری و نوع عفونت رابطه معنی‌داری وجود ندارد ( $P = 0.29$ ) ولی در عفونت هرپسی نسبت به عفونت کاندیدایی درصد بالاتری از افراد (۸۳/۳٪ با متوسط دمای ۳۸/۰۳) دارای تب بودند. در حالی که تنها ۵۵/۶٪ از بیماران مبتلا به عفونت کاندیدایی (با متوسط دمای ۳۷/۸۳٪) تب داشتند.

باقیمانده مبتلا به سایر بدخیمیهای خونی (Hematogenous) یا تومورهای توپر (Solid) بودند.

۲- بروز ضایعات دهانی در ۱۴ تن از بیماران ۳۵٪ رخ داد. میانگین سنی در این افراد ۲۹/۷ سال و حداقل سن ۸ سال و حداکثر آن ۷۸ سال بوده است. همچنین رابطه معنی‌داری بین جنس و نوع عونت دهانی مشاهده نشد، اگر چه در مردان بیشتر عفونت کاندیدایی ۶۶/۷٪ و در زنان بیشتر عفونت هرپسی ۶۰٪ مشاهده شد.

از این تعداد ۸ نفر برابر ۶۴/۳٪ مبتلا به لوسمی حاد لنفوسیتیک (ALL) یک نفر معادل ۷/۱٪ مبتلا به لوسمی حاد میلوئیدی (AML) و یک نفر معادل ۷/۱٪ مبتلا به لوسمی مزمن لنفوییدی (CLL) و سه نفر یعنی ۲۱/۳٪ مبتلا به لنفوم غیر هوچکینی (NHL) بودند. از این ۱۴ بیمار، هشت بیمار یعنی ۵۷/۱٪ مرد و شش بیمار برابر ۴۲/۹٪ زن بودند.

۳- از تعداد ۱۴ بیمار دارای ضایعه دهانی، هشت بیمار یعنی ۵۷/۱٪ فقط مبتلا به عفونت کاندیدایی، پنج بیمار یعنی ۳۵/۸٪ فقط مبتلا به عفونت هرپسی بودند و در یک بیمار ابتلا به هر دو ضایعه مشاهده شد (در مجموع تعداد ۱۵ ضایعه مشاهده گردید).

۴- مقایسه شکل ضایعات نشان داد که ۸۳/۳٪ ضایعات هرپسی به شکل اروزیون و زخم با غشای کاذب زردرنگ بودند (زخمها وسیع بوده و حاشیه سفید داشتند) و بقیه آنها یعنی ۱۶/۷٪ به شکل وزیکول بودند. تمام ضایعات کاندیدایی به شکل پلاک‌های سفید قابل کنده شدن همراه با اریتم بافت زیرین بودند.

۵- براساس این بررسی از نظر جایگاه، عفونت کاندیدایی به ترتیب کاهش شیوع در نواحی: دور سال زبان با بیشترین درصد یعنی ۶۶/۷٪، مخاط لب، وستیبول ناحیه لب، مخاط گونه، کان نرم با درصد مساوی ۳۳/۳٪، کام سخت ۲۲/۲٪ و

## بحث

کاندیدایی در دهان رابطه مثبتی وجود دارد. در تحقیق Ruskin و همکارانش در سال ۱۹۹۲ نیز نتایج مشابهی بدست آمده است. (۱۱)، با توجه به اینکه دفاع بدن در برابر عفونت کاندیدایی توسط فعالیت تی سل (T cell) ها و نوتروفیل ها انجام می گیرد، وجود لکوپنی و به دنبال آن بروز عفونت کاندیدایی و دیگر عفونتها همراه با تب دور از ذهن نیستند. (۱۲)

از نظر نمای بالینی عفونت کاندیدایی در بیماران این بررسی به فرم شاخص آن یعنی پلاکها یا لکههای سفید رنگ و (گاهی متمایل به زرد) در سطح مخاط دیده شدند.

در تحقیق Sonis و همکارانش نیز ضایعات کاندیدایی به شکل سفید رنگ یا ضایعات ماکولر اریتماتو بودند. (۱)

از نظر جایگاه در بررسی حاضر ضایعات کاندیدایی دهان به ترتیب کاهش شیوع در سطوح: پشتی زبان، مخاط لبیال، وستیبول لبیال، مخاط گونه و کام نرم مشاهده شدند. در بررسی Sonis ضایعات بیشتر در کام، زبان و گوشه‌های دهان مشاهده شدند. (۱)

عارضه دهانی دیگر شیمی درمانی عفونت هرپس سیمپلکس است که در مطالعه حاضر ۴۲/۹٪ بیماران تحت شیمی درمانی به عفونت هرپسی دهان مبتلا شدند. در حالی که شیوع این ضایعات در افراد سالم ۳٪-۸٪ گزارش شده است. (۱۳)، شیوع عفونت هرپس دهان در بیماران با ضعف سیستم ایمنی در سایر تحقیقات بیش از ۵۰٪ و در برخی از موارد تا ۷۵٪ گزارش شده است. (۱۴)

شکل ضایعات هرپسی در بیماران مورد مطالعه در این تحقیق در ۸۳/۳٪ موارد به صورت اروزبون و زخمهای وسیع با حاشیه سفید برجسته با غشای کاذب زرد رنگ و در ۱۶/۷٪ موارد فقط به شکل وزیکول بر روی لب بود. و از نظر جایگاه به ترتیب در ورمیلیون لب، زبان، کام نرم و کام سخت بود که

در بررسی حاضر تنها دو نوع عفونت دهانی مشاهده گردید که شامل عفونت کاندیدایی و عفونت ویروس هرپس سیمپلکس بود و علی‌رغم تلاش در بررسی ظهور عفونتهای باکتریال دهان، هیچ‌گونه کشت مثبتی وجود نداشت. در این مطالعه نتایج بررسی برای ظهور عفونتهای ناشی از باکتری‌های بیماری‌زای شایع دهانی (گرم مثبت و منفی) منفی بود. با توجه به اینکه ۹۳/۳٪ بیماران دارای ضایعه دهانی، آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف دریافت می‌کردند، این نتیجه منفی را تا حدی می‌توان به مصرف آنتی‌بیوتیک نسبت داد ولی احتمال خطاهای آزمایشگاهی کاملاً رد نمی‌شود. در این مطالعه ۵۷/۱٪ ضایعات دهانی که به دنبال شیمی درمانی ایجاد شدند، مربوط به عفونت کاندیدایی بودند و ۶۶/۷٪ بیماران دارای عفونت کاندیدایی مبتلا به لوسمی لنفوئیدی حاد بودند.

Epstein، Giuliana و Ruskin هم در تحقیقات جداگانه‌ای به این نتیجه رسیدند که نیمی از تمام عفونتهای دهانی در بیماران با لوسمی حاد اتیولوژی قارچی دارند و به طور اولیه به وسیله نژادها و گونه‌های مختلف کاندیدا ایجاد می‌شوند. (۹-۱۱)، ۸۸/۸٪ بیماران دارای عفونت کاندیدایی دهان در این بررسی آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف دریافت می‌کردند که این امر نشان می‌دهد، احتمالاً علاوه بر بیماری زمینه‌ای و داروهای ضد سرطان، مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف هم به طور اجتناب‌ناپذیر در ایجاد عفونت کاندیدایی دخالت دارند. در بررسی دیگر که توسط Ruskin و همکارانش انجام گرفت این نتیجه بدست آمد که مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف با ایجاد عفونت کاندیدایی دهان و حلق رابطه دارد. (۱۱)، تعداد گلوبول‌های سفید در ۵۵/۶٪ از بیماران مبتلا به کاندیدوزیس در هنگام نمونه‌برداری بین ۱۰۰۰-۲۰۰۰ و در ۱۱/۱٪ کمتر از ۱۰۰۰ بود. این امر نشان داد که بین لکوپنی و بروز عفونت

ضایعات دهانی در بیماران تحت شیمی درمانی هستند. در مطالعه حاضر در تمام موارد تشخیص بالینی توسط یافته‌های آزمایشگاهی تأیید شده‌اند و براساس این مطالعه نمای بالینی توصیف شده در ضایعات این بیماران می‌تواند راهنمای مناسبی برای تشخیص ضایعه باشد، اما برای تصمیم‌گیری دقیقتر نیاز به بررسی بیماران بیشتر و حجم نمونه بالاتر در تحقیقات بعدی وجود دارد.

با سایر تحقیقات مطابقت داشت. (۱۴)  
عدم رابطه معنی‌دار در سایر نتایج این مطالعه را می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها نسبت داد.

### نتیجه‌گیری

در مجموع با توجه به نتایج بدست آمده از این بررسی، عفونت کاندیدایی و عفونت هرپسی دهانی عوامل مهم

### REFERENCES

- Holland JF, Bast RC. Cancer medicine, 4<sup>th</sup> ed. [S.L]: Williams & Wilkins; 1997, 3303-3330,3255-3262.
- Lee GR, Bithel TC, Foerster J. Wintrobe's clinical hematology, 10th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1998, 1893.
- Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. Oral Surg 1985; 59: 465-71.
- Greenberg MS, Cohen SG, Boosz B. Oral herpes simplex infections in patients with leukemia. J Am Dent Assoc 1987; 114: 483-9.
- Schneidman DW, Barr RJ, Graham H. Chronic cutaneous herpes simplex. J Am Mich Assoc 1979; 241: 592-4.
- Montgomery MT, Redding SW, Lemaistre CF. The incidence of oral herpes simplex virus infection in patients undergoing cancer chemotherapy. Oral Surg 1986; 61: 238-42.
- Dreizen S, Bodey GP, Valdivieso M. Chemotherapy – associated oral infections in adults with solid tumors. Oral Surg 1983; 55(2): 113-20.
- Barret AP. Long term prospective clinical study of neutropenic ulceration in acute leukemia. J Oral Med 1987; 42(2): 102-5.
- Giuliana G, Pizzo G. In - vitro activities of antimicrobial agents against candidia species. Oral Surg 199; 87: 44-9.
- Epstein JB, Vickars L. Efficacy of chlorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. Oral Surg 1992; 73: 682-9.
- Ruskin JD, Wood RP. Comparative trial of oral clotrimazole and nystatin for oropharyngeal candidiasis prophylaxis in orthotopic liver transplant patients. Oral Surg 1992; 74: 567-71.
- Lunch MA, Brightman VJ, Greenberg MS. Burket's oral medicine, 9th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1994, 517-524, 60-73.
- Greenberg MS, Friedman H, Cohen SG. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. J Infect Dis 1987; 156(2): 280-7.
- Scully C, Mc Carthy W. Management of oral health in persons with HIV infection. Oral Surg 1992; 73: 215-225.