

سطح سرمی $TNF-\alpha$ (Tumor necrosis factor- alpha) در بیماران مبتلا به لیکن پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی)

دکتر پریچهر غلیانی^۱، دکتر مائده قاسمی تودشکچویه*

چکیده

مقدمه: لیکن پلان یک بیماری پوستی مخاطی با اتیولوژی ناشناخته می‌باشد. با این حال یک سری از عوامل را در ایجاد آن مؤثر دانسته‌اند. از این عوامل می‌توان به سیتوکین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ (Tumor necrosis factor- alpha) اشاره نمود که نقشی اساسی در ایجاد التهاب ایفا می‌کنند. این مطالعه با هدف مقایسه سطح سرمی $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی)، لیکن پلان و گروه سالم انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش مقطعی توصیفی - تحلیلی، ۱۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان (میانگین سنی $49/8 \pm 46/84$) و ۲۰ بیمار مبتلا به واکنش لیکنوئیدی (میانگین سنی $34/13 \pm 49/18$) با گروه شاهد ۲۰ نفره (میانگین سنی $99/6 \pm 86/39$) مقایسه شدند و سطح سرمی $TNF-\alpha$ این بیماران توسط روش الایزا اندازه‌گیری شد. سپس داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و با آزمون Kruskal-Wallis بررسی شد ($\alpha = 0/05$).

یافته‌ها: بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) و لیکن پلان و گروه سالم از لحاظ میزان سطح سرمی $TNF-\alpha$ تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p \text{ value} = 0/465$). مقادیر میانگین سطح سرمی $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) $45/10$ ، در بیماران مبتلا به لیکن پلان $76/30$ و در گروه سالم $73/50$ بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به محدودیت‌های این مطالعه سطح سرمی $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی)، لیکن پلان و گروه سالم تفاوت ندارد و نمی‌توان از آن جهت افتراق ضایعات لیکن پلان و لیکنوئیدی استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: لیکن پلان، واکنش‌های لیکنوئیدی، $TNF-\alpha$

* دستیار تخصصی، گروه دندان پزشکی ترمیمی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (مؤلف مسؤول)
ghasemi_maede@yahoo.com

۱: دانشیار، مرکز تحقیقات دندان پزشکی ترابی‌نژاد، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره ۱۹۱۰۵۵ می‌باشد.

این مقاله در تاریخ ۹۲/۵/۱۳ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۲/۱۰/۲۱ اصلاح شده و در تاریخ ۹۲/۱۰/۲۴ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
۱۳۹۳؛ ۱۰ (۲): ۱۰۳ تا ۱۰۸

مقدمه

واکنش‌های لیکنوئیدی بیان‌گر گروهی از ضایعات با اتیولوژی متفاوت هستند که دارای نمای بالینی و بافت‌شناسی مشترک می‌باشند. واکنش‌های لیکنوئید دهانی شامل اختلالات لیکن پلان، واکنش‌های تماسی لیکنوئید، بثورات دارویی لیکنوئید و واکنش‌های لیکنوئیدی بیماری پیوند علیه میزبان می‌باشد. Graft versus host disease (GVHD) می‌باشد. اتیولوژی لیکن پلان دهانی ناشناخته است، با این حال عمل‌کرد سیستم ایمنی در ایجاد این ضایعه انکارناپذیر است [۱]. ایمنی سلولی وابسته به لنفوسیت T نقش مهمی در فرایند ایجاد ضایعه ایفا می‌نماید. پیشنهاد شده است که سیتوکین‌های خودایمنی سلول‌های CD8⁺ منجر به شروع آپوپتوز در کراتوسیت‌ها در فرایند بیماری لیکن پلان می‌شوند [۲، ۳] و در بیماری‌هایی که تشابهات بالینی و بافت‌شناسی با لیکن پلان دهانی دارند دخیل می‌باشد [۴].

Zahran و همکاران [۵] در سال ۱۹۹۵، میزان قابل توجهی TNF- α در سرم بیماران لیکن پلان نسبت به گروه سالم یافتند و ارتباط احتمالی این سیتوکین و پاتوژن بیماری را پیشنهاد کردند.

در سال ۲۰۰۰ Sklavounou و همکاران [۶] اکسپرسن TNF- α و پروتئین‌های تنظیم کننده آپوپتوز را در لیکن پلان دهانی بررسی نمودند. در این مطالعه، در اکثر موارد مبتلا به لیکن پلان دهانی، رنگ آمیزی TNF- α از سلول‌های بازال تا لایه پاراکراتین ادامه یافته بود و در مقابل تمام نمونه‌های موارد کنترل برای TNF- α منفی بودند. آن‌ها بیان نمودند که تولید و آزادسازی TNF- α در ضایعات لیکن پلان ممکن است یک نقش تنظیم‌کنندگی کلیدی در واکنش‌های ایمنی درگیر در پاتوژن این بیماری ایفا نماید.

در مطالعه‌ای که Yamamoto و همکاران [۷] در سال ۲۰۰۳ بر روی انواعی از اختلالات غشایی مخاطی دهان انجام دادند به این نتیجه دست یافتند که هر یک از سیتوکین‌های سرم مشخصه‌ای از پاتوژن هر یک از اختلالات دهانی هستند. در این مطالعه ۳۵ درصد از مبتلایان به لیکن پلان دارای سطح بالای TNF- α بودند.

با توجه به این مسأله که در مطالعات انجام گرفته پیشین [۷-۴]، نقش مؤثری برای TNF- α در بروز ضایعه لیکن پلان دهانی در نظر گرفته شده و از آن‌جا که افتراق بین ضایعات لیکن پلان و لیکنوئیدی مخاط دهان همواره از دغدغه‌های متخصصین آسیب شناسی و بیماری‌های دهان بوده است، به نظر می‌رسد که مقایسه میزان سطح سرمی TNF- α در تشخیص این دو ضایعه از یک‌دیگر کمک کننده باشد. بنابراین این مطالعه با هدف مقایسه سطح سرمی TNF- α در بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) و لیکن پلان و گروه سالم انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی، با استفاده از روش نمونه‌گیری غیر احتمالی آسان از بین مراجعه‌کنندگان به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان پزشکی اصفهان و مطب تخصصی در شهر اصفهان، تعداد ۱۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان و ۲۰ بیمار مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) انتخاب گردیدند.

بیماران مشکوک به لیکن پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) توسط متخصص، معاینه شدند. این روند با گرفتن تاریخچه دقیق از بیمار آغاز گردید. با توجه به تاریخچه بیمار، معیارهای خروج از مطالعه در گروه لیکن پلان شامل وجود هرگونه بیماری سیستمیک مؤثر از جمله بیماری‌های قلبی، فشار خون، بیماری‌های متابولیکی، اندوکروینی مانند دیابت و همچنین مصرف هرگونه داروی سیستمیک مانند داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی، کورتیکواستروئیدها و ...، ابتلا به هیپاتیت C، استعمال دخانیات و ... بود.

وجود برخی از شرایط ذکر شده، می‌تواند بیمار را در گروه واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) قرار دهد. علاوه بر این در گروه واکنش‌های لیکنوئیدی تماسی ضایعات می‌بایست در مجاورت ترمیم‌های دندانی باشند. در گروه واکنش‌های لیکنوئیدی دارویی ضایعات می‌بایست متعاقب مصرف دارو بروز نماید.

پس از گرفتن تاریخچه دقیق از بیماران وجود لیکن پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی بر اساس معیارهای سازمان بهداشت

جهانی [۸] از لحاظ بالینی تأیید گردید. معیارهای ورود به مطالعه در گروه لیکن پلان در بررسی بالینی شامل دو طرفه یا قرینه بودن ضایعات، وجود نمای رتیکولر و سایر نماهای لیکن پلان دهانی به همراه نمای رتیکولر بود.

پس از مشخص نمودن معیارهای بالینی و آزمایشگاهی جهت گروه‌بندی این دو دسته ضایعه، از هر دو دسته بیوپسی جهت اثبات علایم بافت‌شناسی موجود برای تفکیک این دو دسته ضایعه انجام گردید. قبل از انجام بیوپسی بیماران از جهت وجود فاکتورهای خطر نظیر دیابت و (Hepatitis C virus HCV Ab (antibody مورد بررسی قرار گرفتند.

این افراد جهت بیماری Oral lichen planus (OLP) یا Oral lichenoid reaction (OLR) دارویی مصرف نکرده بودند و در واقع این بیماران همگی موارد جدید بوده و برای اولین بار مراجعه کرده بودند.

معیارهای ورود به مطالعه در گروه لیکن پلان در بررسی بافت‌شناسی شامل وجود ارتشاح نوار مانند سلول‌ها با حدود مشخص در قسمت پاپیلر کوریوم که عمدتاً از لنفوسیت‌ها تشکیل شده است، وجود دژنراسانس مایع در طبقه بازال اپی‌تلیوم و عدم وجود دیسپلازی اپی‌تلیوم می‌باشد.

قابل ذکر است که معیارهای ورود و خروج بیماران مبتلا به لیکن پلان و واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) به‌طور معکوس می‌باشد. در انتها بر اساس مجموع اطلاعات بالینی،

آزمایشگاهی و هیستوپاتولوژیک بیماران به دو گروه الف) گروه بیماران واجد ضایعات لیکن پلانی ب) بیماران واجد ضایعات لیکنوئید دهانی تقسیم گردیدند.

این دو گروه از لحاظ جنس و سن با گروه کنترل متناسب بودند. این سه گروه برای تعیین سطح سرمی TNF- α به آزمایشگاه خون فرستاده شدند و پس از تعیین سطح سرمی، میزان آن‌ها با یکدیگر مقایسه گردید. سطح سرمی TNF- α توسط روش الایزا تعیین گشت و میزان آن با یکدیگر مقایسه گردید. در این روش از کیت AviBion Human TNF- α (ELISA, Origenium Laboratories Business Unit, Vantaa Finland) استفاده گشت. قابل ذکر است که به منظور انجام آزمایشات خون، از افراد رضایت‌نامه کتبی گرفته شد. جهت مقایسه‌ی نتایج، داده‌ها توسط آزمون Kruskal-Wallis در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) آنالیز گردید ($\alpha=0.05$).

یافته‌ها

نتایج نشان داد که بیماران مبتلا به واکنش‌های لیکنوئیدی (تماسی - دارویی) و لیکن پلان و گروه سالم از لحاظ میزان سطح سرمی TNF- α تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p = 0.465$) (جدول ۱).

جدول ۱. شاخص‌های آماری متغیر TNF- α در ۳ گروه بیماران لیکن پلان، واکنش لیکنوئیدی و گروه شاهد

پارامتر اندازه‌گیری شده	گروه‌ها	تعداد	میانگین	انحراف معیار	حداقل	حداکثر
TNF- α Pg/ml	لیکن پلان	۱۰	۳۰/۷۶	۵۷/۶۲	۰/۷۰	۱۷۱
	واکنش لیکنوئید	۲۰	۱۰/۴۵	۱۱/۱۶	۰/۲۱	۵۳
	کنترل	۲۰	۵۰/۷۳	۱۱۴/۷۲	۳/۲	۵۰۲

TNF- α : Tumor necrosis factor- alpha

بحث

در پژوهش حاضر، سطح سرمی TNF- α ، در سه گروه بیماران مبتلا به لیکن پلان، واکنش لیکنوئیدی و گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفت. به‌نظر می‌رسد در بررسی پژوهش‌های اخیر، مطالعه‌ای که مشابه با پژوهش حاضر سطح سرمی TNF- α را به‌طور هم‌زمان در هر سه گروه بیماران لیکن پلان،

واکنش‌های لیکنوئیدی و افراد سالم، اندازه‌گیری کرده باشد، وجود ندارد و از این لحاظ پژوهش حاضر مطالعه‌ای پیشگام در این زمینه محسوب می‌شود. در اکثر مطالعات [۹-۱۰، ۴-۷] پارامترهای مورد نظر به‌طور جداگانه و تنها در یک گروه مورد بررسی قرار گرفته‌اند که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌شود.

بافت و میزان TNF α در گروه واکنش لیکنوئیدی به طور معنی داری بالاتر از گروه لیکن پلان بود.

شاید بتوان با انجام مطالعاتی وسیع تر و مرور مقالات حاصل به نتایجی جهت افتراق قطعی این دو گروه بیماری دست یافت یا حتی این دو را جز یک دسته طبقه بندی کرد.

از جمله محدودیت های مطالعه حاضر افتراق دو گروه بیماران لیکن پلان و واکنش لیکنوئیدی بود که نیاز به مسیری طولانی جهت انجام معاینات بالینی، تعیین تاریخچه ای دقیق به خصوص در ارتباط با مصرف داروها، همچنین بررسی های آزمایشگاهی و بافت شناسی دارد که این روند زمان بر احتمال ریزش نمونه ها را بالا می برد. از دیگر محدودیت های این مطالعه می توان به کم بودن تعداد نمونه ها به خصوص در گروه بیماران لیکن پلان دهانی اشاره کرد که به دلیل شیوع پایین این گروه از بیماران می باشد. پیشنهاد می شود که در مطالعات آینده بررسی سطح سرمی TNF α در انواع گوناگون لیکن پلان و واکنش لیکنوئیدی به صورت تفکیکی و با حجم نمونه بالاتر صورت گیرد.

نتیجه گیری

اختلال در سطح سرمی TNF- α می تواند به عنوان یک فاکتور فرعی احتمالی در پاتوژنز بیماری لیکن پلان و واکنش های لیکنوئیدی دخیل باشد اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد اختلافی در سطح سرمی TNF- α بین گروه ها وجود ندارد و نمی توان از آن جهت افتراق ضایعات لیکن پلان و لیکنوئیدی استفاده کرد. البته واضح است که این مهم، نیازمند مطالعات وسیع تر با حجم نمونه بیش تر می باشد.

در پژوهش حاضر، میزان سطح سرمی TNF- α در بیماران مبتلا به لیکن پلان و واکنش های لیکنوئیدی نسبت به افراد سالم و نسبت به هم مورد مقایسه قرار گرفت و نتایج این تحقیق نشان داد که گروه ها از لحاظ میزان سطح سرمی TNF- α تفاوت معنی داری ندارند.

این یافته مشابه با مطالعه ی Pekiner و همکاران [۱۰] در سال ۲۰۱۲ و مغایر با مطالعه ی Erdem و همکاران [۹] در سال ۲۰۰۳ می باشد.

در مطالعه ی Erdem و همکاران [۹] با اندازه گیری سطح سرمی TNF- α در بیماران لیکن پلان و گروه سالم، تفاوت قابل ملاحظه ای در دو گروه مذکور وجود داشت و این گونه نتیجه گیری کردند که TNF- α نقش مهمی در پاتوژنز بیماری لیکن پلان دارد.

در مطالعه ی Pekiner و همکاران [۱۰] میزان سطح سرمی سیتوکین های مختلف از جمله TNF- α در بیماران مبتلا به لیکن پلان و گروه سالم مقایسه شد و میزان سطح سرمی TNF- α معنی دار نشد.

شاید که این تفاوت ها مربوط به حجم نمونه، توزیع جنسی و سنی مختلف، پلی مورفیسم ژنی TNF- α ، بیماری های سیستمیک زمینه ای (آسم، آلرژی و...) و داروهای سیستمیک مصرفی باشد.

وجه تمایز پژوهش حاضر با سایر مطالعات ذکر شده [۹-۱۰]، ۴-۷ در این می باشد که علاوه بر گروه بیماران لیکن پلان و افراد سالم، بیماران مبتلا به واکنش لیکنوئیدی نیز بررسی شدند و نتایج نشان داد که میزان سطح سرمی TNF- α در بیماران لیکن پلان تفاوت معنی داری در مقایسه با واکنش لیکنوئیدی نداشته است در صورتی که در مطالعه ی غلیانی و همکاران [۱۱] در سال ۲۰۱۲ دگرانوله میزان ماست سل ها و نسبت آن ها در

References

- Greenberg M, Glick M, Ship JA. Burket's oral medicine: Diagnosis and Treatment. 11th ed. Hamilton, ON: BC Decker; 2008. P. 89-100.
- Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T-cell clones in lichen planus. Br J Dermatol 2000; 142(3): 449-56.
- Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13(4): 350-65.
- Sugerman PB, Savage NW, Seymour GJ, Walsh LJ. Is there a role for tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in oral lichen planus? J Oral Pathol Med 1996; 25(5): 219-24.
- Zahrn FM, el-Arab AE, Raafat I. A new concept for the pathogenesis and treatment strategies for oral lichen planus. Egypt Dent J 1995; 41(4): 1363-6.

6. Sklaviunou A, Chrysomali E, Scorilas A, Karameris A. TNF-alpha expression and apoptosis-regulating proteins in oral lichen planus: a comparative immunohistochemical evaluation. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(8): 370-5.
7. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Hirota J, Osaki T. Serum cytokine levels in patients with oral mucous membrane disorders. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(6): 275-9.
8. Rad M, Hashemipoor MA, Mojtahedi A, Zarei MR, Chamani G, Kakoei S, et al. Correlation between clinical and histopathologic diagnoses of oral lichen planus based on modified WHO diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 107(6): 796-800.
9. Erdem MT, Gulec AI, Kiziltunc A, Yildirim A, Atasoy M. Increased serum levels of tumor necrosis factor alpha in lichen planus. *Dermatology* 2003; 207(4): 367-70.
10. Pekiner FN, Demirel GY, Borahan MO, Ozbayrak S. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. *Cytokine* 2012; 60(3): 701-6.
11. Ghalayani P, Jahanshahi G, Saberi Z. Degranulated mast cells and TNF- α in oral lichen planus and oral lichenoid reactions diseases. *Adv Biomed Res* 2012; 1: 52.

Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients with lichen planus and lichenoid reactions (contact/drug-induced)

Parichehr Ghalayani, Maede Ghasemi Tudeshkchuye*

Abstract

Introduction: Lichen planus is a skin and mucosal disease with an unknown etiology. However, a number of factors are known to play a role. One of these factors is inflammatory cytokines, such as TNF- α , which play a key role in inflammation. The aim of this study was to evaluate serum levels of TNF- α in patients with oral lichen planus (OLP) and (contact/drug-induced) oral lichenoid reactions (OLR) in comparison with normal controls.

Materials and methods: In this descriptive-analytical, cross-sectional study, 10 OLP (mean age 46.84 ± 8.59), 20 OLR patients (mean age 49.18 ± 13.34) and 20 normal controls (mean age 39.86 ± 6.99) were compared and the serum levels of TNF- α were measured by ELISA. Data were analyzed with SPSS 16, using Kruskal-Wallis test ($\alpha=0.05$).

Results: The OLR patients, OLP patients and normal group exhibited no significant differences in the serum levels of TNF- α (p value = 0.465). The mean serum levels of TNF- α in OLR and OLP patients and in healthy individuals were 10.45, 30.76 and 50.73, respectively.

Conclusion: Under the limitations of the present study, there were no significant differences in the serum levels of TNF- α in patient with OLP and OLR and healthy subjects. Therefore, TNF- α cannot be used to make a distinction between lichen planus and lichenoid reaction lesions.

Key words: Lichen planus, Lichenoid reactions, TNF- α

Received: 4 Aug, 2013 **Accepted:** 14 Jan, 2014

Address: Postgraduate student, Dental Materials Research Center, Department of Operative Dentistry, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Email: ghasemi_maede@yahoo.com

Citation: Ghalayani P, Ghasemi Tudeshkchuye M. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in patients with lichen planus and lichenoid reactions (contact/drug-induced). J Isfahan Dent Sch 2014; 10(2): 103-108.