

Diagnosis and Management of Oral Ulcers; A Narrative Review

Zahra Golestan nejad¹ 

Faraz Ezati² 

1. Associate Professor, Department of Oral & Maxillofacial Medicine, Dental Research Center, Dental Research Institute, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2. **Corresponding Author:** Graduate Student, Dental student's Research Committee, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Email: Drfaraz.ezati@gmail.com

Abstract

Introduction: The diagnosis and treatment of oral lesions are often challenging due to the clinician's limited exposure to the conditions that may cause the lesions and their similar appearances.

Description: While many oral ulcers are the result of chronic trauma, some may indicate an underlying systemic condition such as gastrointestinal dysfunction, malignancy, immunologic abnormality, or cutaneous disease, Correctly establishing a definitive diagnosis is of major importance to clinicians who manage patients with oral mucosal disease. The correct treatment and management of these patients requires an understanding of the multi-factorial nature of the lesions, recognition of their types, and mastering the ways of their diagnosis and differentiation.

Conclusion: This review addresses how to differentiate and diagnose varying types of oral ulcers and provide a treatment strategy.

Key words: Oral ulcers, Stomatitis, Infections.

Received: 25.05.2024

Revised: 26.08.2024

Accepted: 29.10.2024

How to cite: Golestan nejad Z, Ezati F. Diagnosis and Management of Oral Ulcers; A Narrative Review. J Isfahan Dent Sch 2024; 20(3): 239-52.

مرور روایتی بر تشخیص و درمان انواع زخم‌های دهانی

۱. دانشیار، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندان پزشکی، مرکز تحقیقات دندان پزشکی، پژوهشکده‌ی علوم دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 ۲. نویسنده مسؤول: دانشجوی دکتری عمومی رشته دندان پزشکی، دانشکده‌ی دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
 Email: Drfaraz.ezati@gmail.com

زهرا گلستان نژاد^۱ IDفراز عزتی^۲ ID

چکیده

مقدمه: تشخیص و درمان ضایعات دهانی از طرفی به دلیل مواجهه‌ی محدود پزشک با شرایطی که ممکن است باعث ایجاد ضایعات شود و از طرف دیگر به علت ظاهر مشابه آنها، اغلب چالش برانگیز است.

مواد و روش‌ها: در حالی که بسیاری از زخم‌های دهانی می‌توانند نتیجه‌ی یک ترومای مزمن ساده باشند، برخی دیگر ممکن است نشان‌دهنده یک وضعیت سیستمیک زمینه‌ای مانند اختلال در عملکرد دستگاه گوارش، بدخیمی، ناهنجاری ایمونولوژیک یا بیماری پوستی و غیره باشند. از این رو یک تشخیص قطعی و درست برای پزشکانی که با بیماران مبتلا به زخم‌های دهانی مواجهه می‌شوند از اهمیت زیادی برخوردار است. درمان و مدیریت صحیح این دسته از بیماران نیازمند رسیدن به یک درک و آگاهی از ماهیت چندعلتی زخم‌های دهانی و شناخت انواع آنها و تسلط بر راه‌های تشخیص و افتراق آنها است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه سعی داشت نحوه‌ی تشخیص و افتراق انواع گوناگون از زخم‌های دهانی و سپس راه مدیریت و درمان آنها را بیان کند.

کلید واژه‌ها: زخم‌های دهانی؛ استئوماتیت؛ عفونت.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۸

تاریخ اصلاح: ۱۴۰۳/۰۶/۰۵

تاریخ ارسال: ۱۴۰۳/۰۳/۰۵

استناد به مقاله: گلستان نژاد، عزتی فراز. مرور روایتی بر تشخیص و درمان انواع زخم‌های دهانی. مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان. ۱۴۰۳؛ ۲۰(۳): ۲۳۹-۲۵۲.

مقدمه

زخم دهانی، به عنوان یک نقص یا تخریب در یکپارچگی اپیتلیوم دهانی که همراه با درجات مختلفی از تخریب در بافت همبند زیرین می‌باشد تعریف می‌شود (۱). اگرچه زخم‌های دهانی ممکن است از نظر بالینی مشابه به نظر برسند، اما علل مختلفی از جمله ترومای ساده تا عفونت‌های قارچی و باکتریایی، بدخیمی، بیماری‌های سیستمیک و همینطور عوارض ناشی از مصرف بعضی داروهای می‌تواند در بروز زخم‌های دهانی مؤثر باشد (۲). حتی در بعضی از موارد علت اصلی بروز زخم دهانی به طور کامل شناخته شده نمی‌باشد برای مثال پاسخ سیستم ایمنی، ژنتیک، سوء تغذیه، استرس و اضطراب می‌تواند از عوامل دخیل در بروز زخم‌های دهانی باشد.

وجود یک الگوریتم می‌تواند در تشخیص و مدیریت زخم‌های دهانی کمک‌کننده باشد. برای مثال علت زخم، مدت زمان تشکیل زخم، الگوی عود، ظاهر بالینی، محل درگیری و وجود یا عدم وجود علائم سیستمیک، می‌تواند مارا در تشخیص و مدیریت زخم‌های دهانی کمک کند. از لحاظ ویژگی‌های ظاهری برخی از زخم‌های دهانی دارای الگوی مشخصی هستند، درحالی که برخی دیگر از زخم‌های دهانی الگوی ظاهری خاصی ندارند.

شرح حال دقیق بیمار در ارزیابی ضایعات اولسراتیو دهان بسیار مهم است و باید شامل یک شرح کامل از سابقه‌ی پزشکی و دارویی باشد.

برای تشخیص قطعی، ممکن است بیوپسی در بسیاری از ضایعات اولسراتیو حفره‌ی دهان نیاز باشد، اگرچه تشخیص برخی دیگر از ضایعات دهانی از طریق معاینه‌ی بالینی نیز امکان‌پذیر است. اهمیت بیوپسی در تشخیص زخم‌های دهانی که قابل شناسایی از طریق معاینه‌ی بالینی نباشند یا زخم‌هایی که به درمان پاسخ مورد انتظار را ندهند بیشتر می‌شود. تست‌های آزمایشگاهی نیز ممکن است در تشخیص نهایی زخم‌های دهانی نیاز باشد به ویژه در مواردی که یک ضایعه‌ی اتوایمون وجود دارد. همینطور در تشخیص زخم‌های دهانی به وجود یا عدم وجود بیماری‌های سیستمیک نیز باید توجه شود.

به همین علت است که ما به طبقه‌بندی زخم‌های دهانی برای شناخت بهتر آنها و سهولت در تشخیص و به دنبال آن مدیریت زخم می‌پردازیم. هدف این مقاله، به صورت جمع‌بندی و بیشتر روی نکات کاربردی بالینی در تشخیص و درمان هنگام مواجهه با زخم(های) دهانی بود.

شرح مقاله

تعریف زخم

زخم دهانی به عنوان یک نقص یا تخریب در یکپارچگی اپیتلیوم دهانی که همراه با درجات مختلفی از تخریب در بافت همبند زیرین می‌باشد تعریف می‌شود (۱). زخم شدن مخاط دهان یک اتفاق شایع است که باعث پیدایش "aphtae" (یک لغت با منشأ باستانی که به زخم شدن هر نوع غشای مخاطی اشاره دارد) می‌شود (۳). زخم‌های دهانی گروهی از ضایعات دهانی هستند که حدود مشخص دارند و گاهی اوقات فرورفته‌تر از سطح همراه با نقص اپیتلیالی هستند که توسط غشا فیبرینی پوشیده شده و ظاهری زرد-سفید دارند (۴).

اتیولوژی

اگرچه زخم‌های دهانی ممکن است از نظر بالینی مشابه به نظر برسند، اما علل مختلفی از جمله ترومای ساده تا عفونت‌های قارچی و باکتریایی، بدخیمی، بیماری‌های سیستمیک و همینطور عوارض ناشی از مصرف بعضی داروهای می‌تواند در بروز زخم‌های دهانی مؤثر باشد (۲). حتی در بعضی از موارد علت اصلی بروز زخم دهانی به طور کامل شناخته شده نمی‌باشد. برای مثال پاسخ سیستم ایمنی، ژنتیک، سوء تغذیه، استرس و اضطراب همگی می‌توانند از عوامل دخیل در بروز زخم‌های دهانی باشند. در جدول ۱ تقسیم‌بندی انواع زخم‌های دهانی بر اساس عامل اتیولوژیک آورده شده است (جدول ۱).

تاریخچه

تقسیم‌بندی دیگر زخم‌ها بر اساس تاریخچه و مدت زمان تشکیل زخم است. زخم‌ها از نظر تاریخچه به ۳ دسته حاد

جدول ۱. انواع زخم‌های دهانی بر اساس عامل اتیولوژیک

انواع زخم	اتیولوژی
تروماتیک اولسر / اتوزوفیلیک اولسر	این دسته ناشی از ترومای فیزیکی، شیمیایی، حرارتی، الکتریکی و یا التهاب ناشی از موارد گفته شده می‌باشد.
آفت: مینور ماژور هرپتی فرم	ناشناخته: تروما، مصرف دخانیات، استرس، سوءتغذیه و ژنتیک و یا هر عاملی که باعث تحریک و شروع پاسخ ایمنی شود در بروز آفت می‌تواند مؤثر باشد.
زخم‌های ویروسی: -ژنواستوماتیت هرپتیک حاد اولیه -هرپس راجعه داخل دهانی - هرپس لبیال -زونا و آبله مرغان - بیماری دست، پا، دهان (HFM) و هرپانژین -عفونت سایتومگالوویروس	-HSV1, HSV2: ویروس هرپس سیمپلکس -VZV: ویروس واریسلا زوستر -کوکساکسی ویروس -CMV: در افراد با نقص ایمنی دیده می‌شود و به صورت زخم منفرد پایدار است.
زخم‌های باکتریایی: - سل -سیفلیس -اکتینومایکوزیس	- مایکوباکتریوم توبرکلوزیس -تریپونما پالیدوم -اکتینومایس
زخم‌های قارچی: زخم عمیق قارچی (deep fungal) که به صورت زخم منفرد پایدار فقط در افراد دارای نقص ایمنی دیده می‌شود.	عفونت‌های قارچی
ازدیاد حساسیت: اریتم مولتی فرم (EM)	ازدیاد حساسیت
بیماری‌های وزیکولوبوز پمفیگوس، پمفیگوبید، اپی درمولیزبولوز اکتسابی مادرزادی	مشکلات اتوایمونی مشکلات مادرزادی
لیکنوئیدها: -لیکن پلان -لیکنوئید ری اکشن دارویی -لیکنوئید ری اکشن تماسی	-ناشناخته: پاسخ ایمنی با واسطه‌ی سلول‌های التهابی -مصرف داروهای خاص -تماس با یک ماده خاص برای مثال آمالگام
بدخیمی: اسکواموس سل کارسینوما (SCC)	دیسپلازی در سلول‌های بافت مخاط دهان

(کمتر از ۲ هفته از پیدایش زخم گذشته)، مزمن (بیشتر از ۲ هفته از پیدایش زخم گذشته) و راجعه طبقه‌بندی می‌شوند. تاریخچه‌ی پیدایش زخم، یکی از عوامل کلیدی در کمک به روند تشخیص زخم‌های دهانی است.

یافته‌های بالینی

توصیف دقیق زخم و توجه به ویژگی‌های ظاهری و بررسی

بالینی زخم یکی از نکات مهم در تشخیص زخم است. از ویژگی‌های زخم‌ها از لحاظ بالینی می‌توان به (۱) تعداد زخم (منفرد یا متعدد)، (۲) شکل زخم (گرد و قرینه / حاشیه نامنظم / حاشیه نامشخص)، (۳) سطح زخم (پوشیده شده از غشای پسودوممبرانوس / سطح گرانولوماتوز)، (۴) اندازه زخم و (۵) محل زخم (مخاط کراتینیزه یا غیر کراتینیزه) اشاره کرد که توجه به تک تک موارد در فرایند تشخیص و به خصوص

افتراق زخم‌ها از یکدیگر حائز اهمیت است.

یکی از مهم‌ترین یافته‌های بالینی، تعداد زخم است که می‌توان بر اساس آن در طبقه‌بندی و تشخیص زخم‌های دهانی پیش رفت. زخم‌های دهانی از لحاظ تعداد به ۲ دسته‌ی متعدد و منفرد تقسیم می‌شوند. جدول ۲ زخم‌های دهانی را بر اساس تعداد نشان می‌دهد (جدول ۲).

جدول ۲. تقسیم‌بندی زخم‌های دهانی بر اساس تعداد

زخم‌های متعدد	زخم‌های منفرد
ویروسی:	
-هرپس حاد اولیه	
-هرپس راجعه	تروماتیک اولسر/
-هرپانژین	اثوزوفیلیک اولسر
-بیماری دست پا دهان	
-آبله مرغان	
-زونا	
آفت ماژور (اغلب به صورت	آفت
ازدیاد حساسیت (EM)	منفرد)
آفت هرپتی فرم/ آفت	SCC
مینور (اغلب به صورت	
متعدد)	سل (TB)
بیماری‌های وزیکولوبولوز	اکتینومایکوزیس
	CMV (فقط در افراد با
	نقص ایمنی)
لیکنوئید ری‌اکشن‌ها	زخم قارچی عمقی (فقط در
	افراد با نقص ایمنی)

رویکرد تشخیصی گام به گام زخم‌های دهان

بر اساس دو شاخص مهم تاریخچه (حاد، مزمن، راجعه) و نمای بالینی (یافته‌ی بالینی تعداد زخم) زخم‌های دهانی به ۵ گروه (۱) حاد متعدد، (۲) حاد منفرد، (۳) متعدد راجعه، (۴) منفرد مزمن و (۵) متعدد مزمن تقسیم می‌گردد. که در قسمت زیر رویکرد تشخیصی و درمانی در هر یک از گروه‌های فوق به طور جداگانه مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

۱- زخم‌های متعدد حاد:

زخم‌های متعدد حاد شامل ۳ دسته (۱) ویروسی (ژئینواستوماتیت حاد اولیه، هرپانژین، بیماری دست پا دهان، آبله مرغان و زونا)، (۲) اریتم مولتی فرم حاد (Erythema Multiform) و (۳) آفت نوع مینور در اولین بار می‌باشد. نقطه‌ی مشترک هر ۳ گروه نام برده متعدد و حاد (کمتر از ۲ هفته) بودن زخم‌ها است. برای افتراق این ۳ گروه از یکدیگر باید به ۳ گام: ۱- شکل زخم، ۲- وجود علائم پرودرمال/تب و ۳- درگیری لثه توجه شود. اریتم مولتی فرم حاد از لحاظ ظاهری با ۲ دسته‌ی دیگر تفاوت دارد، به صورتی که EM حاشیه کاملاً مشخص اما نامنظم دارد ولی در ۲ گروه دیگر زخم گرد و قرینه است. برای افتراق ۲ گروه دیگر (ویروسی و آفت) باید به علامت پرودرمال توجه شود به طوری که زخم‌های ویروسی همگی همراه با علائم پرودرمال است (به جز هرپس ثانویه) در حالی که آفت علائم پرودرمال ندارد. روش افتراق هرپس ثانویه از آفت نیز از لحاظ مکان درگیری است به صورتی که در آفت همواره مخاط غیر کراتینیزه درگیر است ولی در هرپس ثانویه فقط محدود به مخاط کراتینیزه لثه چسبنده یا کام سخت است. جدول ۳ انواع زخم‌های متعدد حاد را نشان می‌دهد (جدول ۳).

جدول ۳. زخم‌های متعدد حاد

زخم‌های متعدد حاد:
ویروسی:
-ژئینواستوماتیت حاد اولیه
-هرپانژین
-بیماری دست پا دهان
-آبله مرغان
-زونا
اریتم مولتی فرم (EM) حاد
آفت نوع مینور در اولین بار

۲- زخم‌های ویروسی:

در مورد ژئینواستوماتیت حاد اولیه درگیری لثه شاخص بسیار مهمی است که باید به آن توجه کنیم و در واقع این شاخص اصلی افتراق با بیماری دست، پا، دهان

درمان: درمان غالباً به صورت حمایتی است اگرچه باید در مواقع شدید و یا برگشت ضایعه همراه با مصرف آسیکلوویر به صورت سیستمیک و همینطور سایر داروهای ضد ویروسی باشد (۸-۱۱).

درمان حمایتی (بزرگسالان)

مصرف مایعات + مکیدن تکه های یخ + دهانشویه مسکن + استراحت

درمان دارویی (بزرگسالان)

داروهای ضد ویروسی (آسیکلوویر ۲۰۰۰ میلی گرم/روز) + مسکن های سیستمیک (ایبوپروفن) برای ۱ الی ۲ هفته
- تب آسیکلوویر ۴۰۰ میلی گرم/هر ۵ ساعت/۵۰ عدد
- تب ایبوپروفن ۴۰۰ میلی گرم یا کپسول/ژلوفن ۴۰۰ میلی گرم

درمان حمایتی (کودکان): مشابه درمان حمایتی در بزرگسالان است.

درمان دارویی (کودکان)

داروهای ضد ویروسی (آسیکلوویر ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم ۵ بار در روز) + سوسپانسیون ایبوپروفن
برای مثال برای یک کودک با وزن ۲۰ کیلوگرم:
تب آسیکلوویر ۲۰۰ میلی گرم/هر ۵ ساعت/۵۰ عدد
سوسپانسیون ایبوپروفن (۱ تا ۲ قاشق)/هر ۶ ساعت/۱ عدد
بیماری دست پا دهان (HFM):

زخم‌ها در این بیماری به صورت منتشر در کل مخاط شامل کراتینیزه و غیر کراتینیزه همراه با علائم پرودرمال و تب بالا است. زخم‌ها به صورت گرد و قرینه و سرسوزنی است اما درگیری لثه در این بیماری دیده نمی‌شود (عامل افتراق با عفونت هرپسی حاد) و همینطور در ۷۵ درصد مواقع همراه با ضایعات زخمی-تاوولی در دست و پا می‌باشد (۱۲). از آنجایی که عامل بیماری کوکساکسی، ویروس است از آسیکلوویر به عنوان درمان استفاده نمی‌شود و درمان صرفاً به صورت حمایتی است.

هرپانژین

زخم‌ها در بیماری هرپانژین فقط در قسمت خلفی دهان دیده می‌شوند که به صورت گرد و قرینه و سرسوزنی هستند.

HFM (Hand foot mouth) است. زیرا در بیماری HFM درگیری دست و پا در ۷۵ درصد مواقع اتفاق می‌افتد و این یعنی اینکه در ۲۵ درصد مواقع از طریق شاخص درگیری لثه باید تشخیص افتراقی داد. در مورد هرپانژین توضیح ضایعه ویژگی منحصر به فرد است و برخلاف ژینژیواستوماتیت حاد اولیه و HFM فقط محدود به خلف دهان می‌شود. در بیماری آبله مرغان پوست درگیر است و ضایعات پوستی به صورت بارز وجود دارد و ضایعات دهانی به عنوان بخشی از ظهور بیماری امکان دارد وجود داشته باشد. زونا درگیری یک طرفه و کامل یک شاخه‌ی عصبی است به طوری که کل ناحیه تغذیه شونده توسط آن تنه‌ی عصبی درگیر می‌شود. در بیماری زونا بیمار درد بارزی در قبل داشته است.

۳- عفونت هرپس حاد اولیه:

ژینژیواستوماتیت حاد اولیه شایع‌ترین علت ویروسی زخم‌های دهانی است این عفونت می‌تواند در هر سنی رخ دهد اگرچه بیشتر در سنین پایین‌تر شایع است. حدود ۳۰ درصد از افرادی که دچار این عفونت می‌شوند در آینده نیز به هرپس لب به صورت راجعه دچار می‌شوند. ویژگی عفونت هرپس حاد اولیه وجود زخم منتشر در کل مخاط، شامل کراتینیزه و غیر کراتینیزه است. زخم‌ها به صورت گرد و قرینه و سرسوزنی هستند. این نوع عفونت ویروسی همراه با درگیری لثه به صورت لثه ادماتوز و خونریزی دهنده و با افزایش شدید حجم لثه می‌باشد (۵-۷). شکل ۱ نمای ظاهری ژینژیواستوماتیت حاد اولیه را نشان می‌دهد (شکل ۱).



شکل ۱. نمای ظاهری ژینژیواستوماتیت حاد اولیه (۳۲)



شکل ۳. ظاهر دهانی اریتم مولتی فرم یا حاشیه‌ی مشخص اما نامنظم (۳۴)

- کورتیکواستروئید موضعی: ۶۰ میلی گرم برای دو روز و سپس به ترتیب ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۱۰ میلی گرم هر کدام برای یک روز. داروهای ضد قارچ، بی‌حسی‌های موضعی و آنتی‌سپتیک‌ها.

آفت نوع مینور در اولین بار

زخم، فقط در قسمت غیر کراتینه‌ی و یا سطح دورسال زبان دیده می‌شود. زخم‌ها با حاشیه مشخص و منظم، گرد و قرینه هستند. در این بیماری علایم پرودرمال یا تب و همچنین درگیری لثه یا مخاط کراتینه‌ی (کام سخت) وجود ندارد (۱۹) شکل ۴ نمای ظاهری آفت دهانی در مخاط داخلی لب را نشان می‌دهد (شکل ۴).

درمان: ۱- کورتیکواستروئیدهای موضعی، ۲- داروهای ضد قارچ، ۳- بی‌حسی‌های موضعی و ۴- آنتی‌سپتیک‌ها.



شکل ۴. نمای ظاهری آفت در مخاط باکال (۳۵)

۴- زخم‌های منفرد حاد:

زخم‌های منفرد حاد با احتمال بیشتر تروماتیک اولسریا آفت ماژور هستند و با احتمال کمتر گرانولوماتوز (سل) و یا

بیماری با علائم پرودرمالو تب همراه است و باید با گلودرد استرپتوکوکی افتراق داده شود (۱۳). از آنجایی که عامل بیماری کوکساکسی ویروس است، از آسیکلوویر به عنوان درمان استفاده نمی‌شود و درمان صرفاً به صورت حمایتی است. شکل ۲، نمایی از ظاهرات دهانی هرپانژین در خلف دهان است (شکل ۲).



شکل ۲. نمای ظاهری هرپانژین در خلف دهان (۳۳)

اریتم مولتی فرم (EM) حاد

اریتم مولتی فرم، یک واکنش ازدیاد حساست حاد است که اغلب بعد از مصرف دارو رخ می‌دهد (۱۴). این بیماری دارای ضایعات پوستی ماکول قرمز رنگ است که تبدیل به پاپول می‌شوند. ضایعات پوستی پاتوگنومیک target مانند که توضیح آنها به صورت قرینه و از دست‌ها به سمت مرکز بدن می‌باشد. این بیماری اغلب بدون تب و یا همراه با تب خفیف است. علائم دهانی این بیماری زخم‌هایی با اشکال متفاوت و حاشیه‌ی مشخص ولی نامنظم هستند که علاوه بر زخم اریتم و ضایعات اروزو نیز دیده می‌شود. درگیری لثه در این بیماری مشاهده نمی‌شود ولی التهاب گسترده‌ی لب و ایجاد زخم و کراست روی لب شایع است (درگیری لب ۳۶٪) (۱۵-۱۸). شکل ۳ ظاهر دهانی اریتم مولتی فرم یا حاشیه مشخص اما نامنظم را نشان می‌دهد (شکل ۳).

درمان: استفاده از (۱) کورتیکواستروئیدهای موضعی و کاهش دوز مصرفی به صورت تناوبی (۱۸).

حرارتی یا الکتریکی دارد. ترومای دهانی می‌تواند در هر دو جنس و در هر سنی رخ دهد (۲۰). زخم‌ها همراه با حاشیه‌ی مشخص هستند که اطراف زخم شدیداً اریتماتوز است. بیماری همراه با لنفودنوپاتی تندرینس و درد و سوزش است. شکل ۵ نمای ظاهری یک تروماتیک اولسر ناشی از خوردن غذای داغ رو کام را نشان می‌دهد (شکل ۵).

جدول ۴. زخم‌های منفرد حاد

زخم‌های منفرد حاد:

با احتمال بیشتر:

-تروماتیک اولسر

-آفت ماژور

با احتمال کمتر:

-زخم‌های گرانولوماتوز (توبرکلوزیس (TB))

-بدخیمی (SCC)



شکل ۵. نمایی از یک تروماتیک اولسر ناشی از خوردن پیترزای داغ رو کام سخت (۳۶)

درمان: درمان شامل درمان حمایتی و پیگیری ۲ هفته‌ای است. حذف عامل تروما در درمان این زخم‌ها اجباریست.

۱- کورتیکواستروئیدهای موضعی، ۲- داروهای ضد قارچ، ۳- بی‌حسی‌های موضعی و ۴- آنتی‌سپتیک‌ها.

آفت ماژور

زخم در این بیماری دارای حاشیه‌ی مشخص با قطر بیش از یک سانتی‌متر و پوشیده شده با غشاء پseudomembranous است (۱۹). زخم سطحی است و عمق زیادی ندارد. اطراف زخم شدیداً اریتماتوز است. ضایعه همراه با لنفودنوپاتی تندرینس و درد و سوزش است.

بدخیمی (اسکواموس سل کارسینوما). نکته‌ای که باید به آن توجه شود این است که آفت ماژور (مدت زمان ۶ هفته‌ای) زخم‌های گرانولوماتوز و (Squamous cell carcinoma) SCC ذاتا زخم‌های مزمن هستند اما علت اینکه در دسته‌ی زخم‌های حاد قرار گرفتند این است که در این بیماری‌ها، بیمار زمانی مراجعه می‌کند که زخم علامت‌دار شده و احساس درد دارد و هنگام شرح حال دادن خبر از زخمی می‌دهد که به تازگی درد گرفته و متوجه مراحل از زخم و پیشرفت بیماری که فاقد علامت بوده است، نمی‌باشد.

گام اول افتراق زخم‌های منفرد حاد تاریخچه زخم است، ما در زخم‌های تروماتیک انتظار یک تاریخچه و علت (تروما فیزیکی، شیمیایی، حرارتی و...) کاملاً مشخص را داریم. گام دوم نمای ظاهری زخم‌ها است که می‌تواند در افتراق گروه اول (تروماتیک اولسر/آفت ماژور) از گروه دوم (گرانولوماتوز/بدخیمی) به شدت کمک کننده باشد. زخم‌ها در گروه اول انتظار می‌رود که حاشیه‌ی کاملاً مشخص و اغلب با عمق سطحی و بستر اریتماتوز داشته باشند؛ در حالی که در گروه دوم حاشیه‌های نامشخص، زخم‌های عمیق و حاشیه برجسته (کریتر لایک) دیده می‌شود. گام سوم، تشخیص لمس زخم‌ها است که اگر در لمس سفت باشد می‌گویند ایندراسیون مثبت. گام آخر بررسی لُف نودها است که در گروه اول انتظار می‌رود که لُف نود تندر باشد، در حالی که گروه دوم معمولاً لُف نودها تندر نیستند (در برخی اوقات هم با سوار شدن یک عفونت می‌تواند لُف نود تندر باشد). برای درمان زخم‌های منفرد حاد، ابتدا درمان علامتی را شروع کرده سپس پس از دو هفته پیگیری می‌کنیم: در صورت بهبود چشمگیر، زخم تروماتیک اولسر بوده است. و در صورت عدم بهبود مشخص باید بیوپسی شود (برای تشخیص افتراقی بین آفت ماژور، بدخیمی و توبرکلوزیس) جدول ۴ انواع زخم‌های منفرد حاد را نشان می‌دهد (جدول ۴).

تروماتیک اولسر

تروما، شایع‌ترین علت زخم‌های دهانی است. این نوع زخم تاریخچه مشخص شامل ترومای فیزیکی یا شیمیایی یا

از میانگین شانس زنده ماندن در سرطان‌های مربوط به حفره‌ی دهان (۵۰-۴۰ درصد) بیشتر است (۲۴). شکل ۸ نمای ظاهری اسکواموس سل کارسینوما در دهان را نشان می‌دهد (شکل ۸).



شکل ۷. زخم توبرکلوزیس در کام سخت بیماری با توبرکلوسیس ریوی (۳۷)



شکل ۸. نمای ظاهری اسکواموس سل کارسینومای دهانی (۳۸)

۵- زخم‌های متعدد راجعه:

نکته‌ای که در زخم‌های متعدد راجعه باید به آن توجه شود این است که زخم‌های متعدد راجعه‌ی دهان می‌توانند قسمتی از بیماری‌ها بافت همبند، سندرم بهجت و غیره باشد. بنابراین هنگام مواجهه با این زخم‌ها خوب است که بیمار به متخصص رماتولوژی ارجاع داده شود تا وجود بیماری‌های بافت همبند در بیمار بررسی گردد. در صورت اطمینان از عدم وجود بیماری‌های بافت همبند برای افتراق ۳ حالت دیگر، گام اول شکل زخم است. زخم‌ها در اریتم مولتی فرم راجعه حاشیه‌ی نامنظمی دارد در حالی که در هرپس و آفت راجعه، زخم‌ها

حدود ۶ هفته تا بهبودی کامل آفت مازور زمان می‌برد به همین دلیل ماهیتا جز زخم‌های مزمن است ولی در دو هفته‌ی اول در لیست افتراقی زخم‌های حاد قرار می‌گیرد. شکل ۶ نشان‌دهنده‌ی آفت مازور راجعه در بورد زبانی است (شکل ۶).

درمان (۲۱): - کورتیکواستروئید سیستمیک (۳۰-۴۰)

میلی گرم روزانه برای ۴-۵ روز)

- تب پردنیزولون ۵ میلی گرم/۳۰ عدد
- ۶-۸ تب در روز بعد از صبحانه
- برای آفت مینور دهانشویه نیز توصیه می‌شود.



شکل ۶. نمای ظاهری آفت مازور در بورد زبانی (۳۵)

سل (Tuberculosis) و بدخیمی SCC

در این ۲ بیماری زخم، حاشیه‌ی مشخص ندارد. اطراف زخم برجسته و در لمس، زخم و اطراف آن سفت است (ایندوراسیون مثبت). لنفادنوپاتی اغلب غیر تندر است. بیمار در مراحل اولیه درد ندارد ولی در مراحل بعدی درد بسیار زیادی دارد و مهم‌ترین شکایت بیمار حین مراجعه درد ناشی از ضایعه است. تشخیص قطعی بیماری، بیوپسی می‌باشد و همینطور باید به ریسک فاکتورها از جمله سن بالا، مصرف تنباکو و غیره توجه شود (۲۲، ۲۳). شکل ۷ تظاهرات دهانی توبرکلوزیس در کام بیماری را نشان می‌دهد که درگیر توبرکلوزیس ریوی است (شکل ۷).

اسکواموس سل کارسینوما می‌تواند از نظر ظاهری با برخی دیگر از زخم‌های دهانی از جمله ویروس هرپس راجعه (HSV-۱) شباهت داشته باشد (۲۴). شانس زنده ماندن در سرطان لب پایین در مدت ۵ ساله، حدود ۹۰ درصد می‌باشد که

هرپس راجعه:

زخم‌ها گرد و قرینه هستند و درگیری در افراد سالم لوکالیزه و محدود به مخاط کراتینیزه است. در افراد با نقص ایمنی می‌تواند در مخاط غیر کراتینیزه نیز رخ دهد (۲۹-۲۷). شکل ۹ نشان‌دهنده‌ی نمای ظاهری هرپس راجعه می‌باشد (شکل ۹).



شکل ۹. نمای ظاهری هرپس راجعه در کام سخت (۳۹)

درمان: درمان ترکیبی از داروهای ضد ویروسی و مسکن‌ها است.

- تب آسیکلوویر ۴۰۰ میلی گرم/۴ بار در روز/ ۲۰ عدد

- ژل لیدوکائین ۲/۵ درصد/ ۴ بار در روز/ ۱ عدد

اریتم مولتی فرم (EM) راجعه:

زخم‌ها با اشکال متفاوت وحاشیه نامنظم هستند. این بیماری نیاز به تشخیص آزمایشگاهی ندارد و تشخیص صرفاً بالینی است.

درمان: از آنجایی که غالباً با هرپس همراه می‌شود:

- تب پردنیزالون ۵ میلی گرم/ ۵۰ عدد

- تب آسیکلوویر ۴۰۰ میلی گرم/ هر ۵ ساعت/ ۳۰ عدد

۶- زخم‌های منفرد مزمن:

زخم‌های مزمن منفرد ۴ حالت دارند که گام اول برای تشخیص این زخم‌ها از یکدیگر، شکل زخم است. شکل زخم در اتوزینوفیلیک اولسر انتظار می‌رود که یک زخم پانچی همراه با اطراف ادماتوز و یک عامل تروما پیوسته باشد. آفت ماژور ماهیت مزمن (۶ هفته‌ای دارد) و یک زخم کاملاً

گرد و قرینه هستند. افتراق بین هرپس و آفت نیز بر اساس مخاط درگیر است. مخاط درگیر آفت غیر کراتینیزه است و در مورد هرپس راجعه فقط مخاط کراتینیزه کام سخت یا لته چسبیده درگیر است. جدول ۵ زخم‌های متعدد راجعه را نشان می‌دهد (جدول ۵).

جدول ۵. زخم‌های متعدد راجعه

زخم‌های متعدد راجعه
بیماری‌های بافت همبند
آفت
هرپس راجعه
اریتم مولتی فرم (EM) راجعه

آفت راجعه:

آفت راجعه که در زبان عامیانه به آن "Canker Sores" نیز گفته می‌شود و به ۳ دسته بر اساس اندازه تقسیم می‌شوند (۲۵):
مینور: می‌تواند به صورت منفرد یا متعدد باشد با اندازه‌ی حدودی ۲/۵ میلی متر. سطحی هستند و پس از بهبود اسکار به جای نمی‌گذارند.

ماژور: معمولاً به صورت منفرد هستند و در اندازه‌ی بزرگتر از ۵ میلی متر هستند، عمیق‌اند و بعد از بهبود می‌توانند اسکار به جای بگذارند.

آفت هرپتی فرم: نوع غیر معمول از آفت هستند که قطر کمتر از ۱ میلی متر دارند (۱۹).

اتیلوژی بروز آفت ناشناخته و غالباً چندعلتی است، عواملی مانند ژنتیک، استرس، رژیم غذایی و عوامل میکروبی می‌توانند در بروز آفت مؤثر باشند (۲۵). کمبود در آهن، ویتامین B، ویتامین C یا اسید فولیک نیز در بروز آفت دیده شده است (۲۶). در تمامی انواع آفت، زخم‌ها به صورت گرد و قرینه هستند و دارای غشای سود و ممبران زرد-خاکستری هستند. اطراف زخم‌ها به صورت اریتمانوز است و درگیری محدود به مخاط غیر کراتینیزه شامل لب پایین، مخاط باکال، مخاط آلوتولار و کام نرم می‌باشد (۱۹). درمان آفت به صورت حمایتی است.

حاشیه زخم و یکی هم از بافت سالم دهان (Direct Immunofluorescence). قبل از بیوپسی و نتیجه‌گیری قطعی تجویز کورتیکواستروئیدها ممنوع است. جدول ۷ انواع زخم‌های متعدد مزمن را نشان می‌دهد (جدول ۷).

جدول ۷. زخم‌های متعدد مزمن

زخم‌های متعدد مزمن
وزیکولوبولوز اتوایمونی:
- پمفیگوس
- پمفیگوئید
- اپی درمولیزبولوزا اکتسابی
- لیکنوئید ری‌اکشن:
- اروزو
- بولوز

پمفیگوس:

پمفیگوس شامل گروهی از بیماری‌های خودایمن بالقوه‌ی تهدیدکننده‌ی حیات است که باعث بروز تاول، پوسته شدن یا ایزوژن در پوست و یا غشاهای مخاطی می‌شود (۳۰). شکل ۱۰ نمای ظاهری پمفیگوس را در برادر زبان نشان می‌دهد (شکل ۱۰).



شکل ۱۰. نمای ظاهری پمفیگوس در برادر زبان (۴۰)

درمان: - کورتیکواستروئید سیستمیک (۱-۲ میلی گرم/به ازای هر کیلوگرم/روزانه)
زمانی که ضایعات ناشی از بیماری کنترل شدند از طریق کاهش تدریجی به دوز نگهداری می‌رسیم (۱۵-۲/۵ میلی گرم در روز)

سطحی و حاشیه واضح با بستری اریتماتوز دارد. در حالی که ۲ بیماری دیگر (SCC و سل) حاشیه‌های نامشخص و کریتر لایک دارند. ایندوراسیون مثبت هستند و بررسی لنف نودهای ناحیه حایز اهمیت است. در نهایت برای تشخیص قطعی این دسته، بیوپسی الزامی است. جدول ۶ انواع زخم‌های مزمن منفرد را نشان می‌دهد (جدول ۶).

جدول ۶. زخم‌های منفرد مزمن

زخم‌های منفرد مزمن
ائوزینوفیلیک اولسر
آفت ماژور
بدخیمی (SCC)
توبرکلوزیس (TB)

توضیحات مربوط به آفت ماژور، بدخیمی SCC و توبرکلوزیس در بالاتر در بخش «زخم‌های منفرد حاد» آورده شده است.

بیماری‌های متعدد مزمن:

شامل زخم‌های وزیکولوبولوز و لیکنوئید ری‌اکشن‌های می‌شود. برای تشخیص افتراقی بیماری‌های متعدد مزمن از یکدیگر باید به ۱- بستر زخم (بستر نرمال مخاط در پمفیگوس وجود دارد)، ۲- علامت نیکولسکی (در صورت مثبت بودن پمفیگوس به احتمال زیاد)، ۳- درگیری پوستی (در پاپول‌های خارش دار در پمفیگوس / پمفیگوئید زخم و وزیکول ممکن است دیده شود) و ۴- درگیری مخاط‌های دیگر از جمله چشم و ژنیتال بررسی شود (در پمفیگوئید درگیری مخاط‌های دیگر شایع است) در لیکنوئید ری‌اکشن‌ها علاوه برای نمای بالینی زخم ممکن است نمای پایلاری رتیکولار نیز دیده شود که اگر چنین باشد، می‌شود به صورت پاتوگنومیک و بالینی تشخیص داد که با لیکنوئید ری‌اکشن طرف هستیم که اگر ایدیوپاتیک باشد از نوع لیکن پلان است و اگر در اثر تماس با ماده‌ی خاصی باشد از نوع تماسی و اگر در اثر مصرف دارویی باشد از نوع دارویی می‌شود. ولی به صورت کلی در زخم‌های متعدد مزمن، الزام به بیوپسی وجود دارد. یکی از

بیوپسی است و توجه کنید که قبل از بیوپسی تجویز کورتیکواستروئید ممنوع است. شکل ۱۲ نمایی از ژنویت دسکواماتیو شدید از نوع پمفیگوئید را نشان می‌دهد (شکل ۱۲).



شکل ۱۲. ژنویت دسکواماتیو شدید حاصل از پمفیگوئید (۴۱)

درمان: ابتدا بیوپسی صورت می‌گیرد سپس بسته به پاسخ هیستوپاتولوژی (پمفیگوس - پمفیگوئید/ لیکنوئید Reaction نوع اروزو/ بولوز) درمان صورت گیرد.

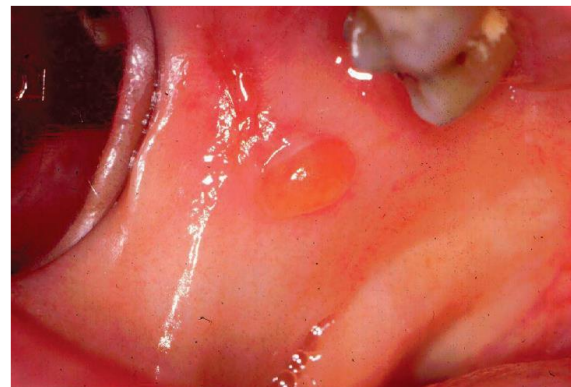
نتیجه گیری

زخم‌های دهانی، شایع هستند و با وجود اتیولوژی متفاوت می‌توانند شباهت‌های ظاهری زیادی به یکدیگر داشته باشند. از این رو تشخیص زخم‌های دهانی می‌تواند چالش‌برانگیز باشد و نیازمند یک معاینه دقیق و گرفتن شرح حال به صورت کامل می‌باشد. نکته حائز اهمیت در مورد زخم‌های دهانی این است که این تظاهرات دهانی می‌تواند بخشی از یک بیماری و مشکل بزرگتر باشند. تشخیص‌های افتراقی وسیع و متنوعی در مورد زخم‌های دهانی وجود دارد و شامل زخم‌های بدخیم، خوش‌خیم و همینطور بیماری‌های سیستمیک می‌شود. استفاده از بیوپسی برای تشخیص قطعی به ویژه در موارد مشکوک به بدخیمی، کمک‌کننده است. از طرفی زخم‌های دهانی که علتی برای وجود آنها یافت نمی‌شود و در مدت زمان ۲ هفته رو به بهبود نمی‌روند باید به صورت میکروسکوپی مورد بررسی قرار بگیرند. عوامل کمک‌کننده در تشخیص علت زخم‌های دهانی شامل مدت

• تب پردنیزولون ۵۰ میلی‌گرم ۱-۲ تب در روز بعد از صبحانه/۳۰ عدد

• برای آفت مینور دهانشویه نیز توصیه می‌شود.
پمفیگوئید:

درگیری مخاط در ۲۰-۱۰ درصد مبتلایان به پمفیگوئید اتفاق می‌افتد. ضایعات دهانی نسبت به ضایعات پمفیگوس کوچک‌ترند، بسیار آهسته تشکیل می‌شوند و درد کمتری دارند (۳۱) شکل ۱۱ نشان دهنده‌ی نمای ظاهری پمفیگوئید می‌باشد (شکل ۱۱).



شکل ۱۱. وزیکول سالم از پمفیگوئید در مخاط باکال (۴۱)

درمان: -کورتیکواستروئید سیستمیک (۲۰-۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۰-۷ روز)
زمانی که ضایعات ناشی از بیماری کنترل شدند، مصرف دارو به صورت تدریجی تا متوقف شدن کامل کاهش پیدا می‌کند.
*تب پردنیزولون ۵ میلی‌گرم/ ۸-۴ تب در روز بعد از صبحانه/۸۰ عدد

*برای آفت مینور دهانشویه نیز توصیه می‌شود.

ژنویت دسکواماتیو:

ژنویت دسکواماتیویک، واژه بالینی است و یکی از سه بیماری پمفیگوس، پمفیگوئید و یا واکنش لیکنوئید اروزو/ بولوز مطرح است. برای تست‌های بالینی علامت نیکولسکی، ضایعات پوستی و درگیری مخاط‌های دیگر از جمله چشم و ژنیتال بررسی شود. هرچند راه تشخیص قطعی در این حالت

سپاسگزاریم

زمان تشکیل زخم، عود مجدد زخم، شکل ظاهری زخم، مکان و علائم سیستمیک هستند.

از تمامی عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند سپاسگزاریم.

References

1. Compilato D, Cirillo N, Termine N, Kerr AR, Paderni C, Ciavarella D, et al. Long-standing oral ulcers: proposal for a new "S-C-D classification system. *J Oral Pathol Med* 2009; 38(3): 241-53.
2. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21(4): 295-306.
3. Randle HW. Treatment of oral ulcers. *Dermatol Clin* 1993; 11(4): 801-8.
4. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ, Burekt's oral medicine, 13th ed. 111 River Street, Hoboken, USA: John Wiley & Sons; 2021. p. 36.
5. Kolokotronis A, Dumas S. Herpes simplex virus infection, with particular reference to the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(3): 202-11.
6. Clarkson E, Mashkoor F, Abdulateef S. Oral Viral Infections: Diagnosis and Management. *Dent Clin North Am* 2017; 61(2): 351-63.
7. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes Simplex Viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26(3): 541-53.
8. Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis. *Paediatr Drugs* 2001; 3(8): 593-7.
9. Arduino PG, Porter SR. Oral and perioral herpes simplex virus type 1 (HSV-1) infection: review of its management. *Oral Dis* 2006; 12(3): 254-70.
10. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacother* 2004; 38(4): 705-9.
11. Woo S-B, Challacombe SJ. Management of recurrent oral herpes simplex infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103 Suppl: S12.e1-18.
12. Cox B, Levent F. Hand, Foot, and Mouth Disease. *JAMA* 2018; 320(23): 2492.
13. Corsino CB, Ali R, Linklater DR. Herpangina. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
14. Maderal AD, Lee Salisbury P 3rd, Jorizzo JL. Desquamative gingivitis: Clinical findings and diseases. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(5): 839-48.
15. Farthing P, Bagan J-V, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005; 11(5): 261-7.
16. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(2): 90-5.
17. Celentano A, Tovar S, Yap T, Adamo D, Aria M, Mignogna MD. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 120(6): 707-16.
18. Heinze A, Tollefson M, Holland KE, Chiu YE. Characteristics of pediatric recurrent erythema multiforme. *Pediatr Dermatol* 2018; 35(1): 97-103.
19. Langlais RP, Miller CS, Nield-Gehrig JS. Color atlas of common oral diseases. 4th ed. Walters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
20. Edwards P. Oral pathology: a comprehensive atlas and text. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. p. 431.
21. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21(8): 1019-26.
22. Heath CR, Usatine RP. Squamous cell carcinoma. *J Fam Pract*. 2023 Jul;72(6):E13-E15.
23. Strausz J. [Tuberculosis 2006] [in Hungarian]. *Orv Hetil* 2007; 148(18): 829-31.
24. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 6th ed. St. Louis, Missouri: Saunders/Elsevier; 2012.
25. Shah K, Guarderas J, Krishnaswamy G. Aphthous stomatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117(4): 341-3.
26. Gomes C-C, Gomez R-S, Zina L-G, Amaral F-R. Recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21(2): e187-e191.
27. Baringer JR, Swoveland P. Recovery of herpes-simplex virus from human trigeminal ganglions. *N Engl J Med* 1973; 288(13): 648-50.

28. Weathers DR, Griffin JW. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. *J Am Dent Assoc* 1970; 81(1): 81-7.
29. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection in immunocompromised patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59(5): 465-71.
30. Giannetti L, Generali L, Bertoldi C. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica 2018; 153(3): 383-8.
31. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ. *Burekt's oral medicine*. 13th ed. 111 River Street, Hoboken, USA: John Wiley & Sons; 2021. p. 38, 49, 54, 69, 84, 219, 791.
32. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic features of common oral ulcerative lesions: an updated decision tree. *Int J Dent* 2016; 7278925.
33. Scarini JF, Fonseca FP, Innocentini LMAR. Oral Herpes BT - Clinical Decision-Making in Oral Medicine: A Concise Guide to Diagnosis and Treatment. In: Santos-Silva AR, Lopes MA, Scarini JF, Vargas PA, Almeida OP de, editors. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 81-6.
34. Davis G, Hathway R, Shipley D, Staines K. The management of pemphigus vulgaris and mucous membrane pemphigoid in a joint oral medicine and dermatology clinic: a five-year narrative review. *Br Dent J* 2024; 236(4): 311-6.
35. Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ. *Burekt's oral medicine*, 13th ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons; 2021. p. 65.