Original Article

10.22122/jids.v21.i4.0347

Journal of Isfahan Dental School

2026; 21(4): 347-56

Comparative Study of Frequency of Langerhans Cells in Oral Benign Keratosis and Epithelial Dysplasia

Alireza Azizi [1]
Laleh Maleki[2]
Saeedeh Khalesi[3]

1. Dentist, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2. Associate Professor, Dental Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
3. **Corresponding Author:** Associate Professor, Dental Materials Research Center, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. **Email:** s_khalesi@dnt.mui.ac.ir

Abstract

Introduction: Leukoplakia is the most common oral premalignant lesion. Langerhans cells are the first antigen-presenting cells that encounter early carcinogenic events. The aim of this study was to determine the Frequency of Langerhans cells in benign keratosis and epithelial dysplasia of the oral mucosa using the Cd1a marker and compare them.

Materials & Methods: In a descriptive-analytical, cross-sectional study, we examined 40 samples of leukoplakia, including 20 samples with histopathological diagnosis of benign keratosis (group 1) and 20 samples with epithelial dysplasia (group 2) from the archives of the Oral Pathology Department of Isfahan Dental School. To determine the number of Langerhans cells, the samples were immunohistochemically stained with the CD1a marker and the number of Langerhans cells in the lesion was determined by two oral pathologists. The data obtained were statistically analyzed using an independent t-test, chi-square, Mann-Whitney, and Fisher's exact tests. A p-value of < 0.05 was considered significant.

Results: The number of Langerhans cells was significantly higher in lesions diagnosed as epithelial dysplasia of the oral mucosa (38.70 ± 14.07) than in those diagnosed as benign keratosis (6.75 ± 2.51) ($P < 0.001$). However, there was no correlation with age, gender, or lesion location.

Conclusion: A significant increase in the number of Langerhans cells is associated with a higher likelihood of epithelial dysplasia in leukoplakia. The assessment of these cells can help determine the prognosis and guide more appropriate treatment methods for patients with leukoplakia..

Key words: Immunohistochemistry; Dysplasia; Langerhans cell

Received: 20.09.2025 **Revised**: 21.12.2025 **Accepted:** 20.01.2026

How to cite: Azizi A, Maleki L, Khalesi S. Comparative Study of Frequency of Langerhans Cells in Oral Benign Keratosis and Epithelial Dysplasia. J Isfahan Dent Sch 2026; 21(4): 347- 56.

مقاله اصیل پژوهشی

10.22122/jids.v21.i4.0347

مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان

۱۴۰۴: ۲۱(۴): ۳۴۷ تا ۳۵۶

بررسی مقایسه‌ای فراوانی سلول‌های لانگرهانس در کراتوزیس خوش‌خیم و دیسپلازی اپیتلیالی مخاط دهان

علیرضا عزیزی [۱]

لاله ملکی [۲]

سعیده خالصی [۳]

۱. دندانپزشک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳. **نویسنده مسؤول:** دانشیار، مرکز تحقیقات مواد دندانی، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: s_khalesi@dnt.mui.ac.ir

چکیده

مقدمه: لکوپلاکیا، شایع‌ترین ضایعه‌ی پیش‌بدخیم دهان محسوب می‌شود. سلول‌های لانگرهانس اولین سلول‌های معرفی‌کننده‌ی آنتی‌ژن هستند که با رویدادهای اولیه سرطان‌زا مواجه می‌شوند. هدف از این مطالعه، تعیین فراوانی سلول‌های لانگرهانس در کراتوزیس خوش‌خیم و دیسپلازی اپیتلیالی مخاط دهان توسط مارکر Cd1a و مقایسه آنها بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی، از نوع مقطعی حاضر به بررسی ۴۰ نمونه لکوپلاکیا شامل ۲۰ نمونه با تشخیص هیستوپاتولوژی کراتوزیس خوش‌خیم (گروه ۱) و ۲۰ نمونه با تشخیص دیسپلازی اپیتلیالی (گروه ۲) ثبت شده در آرشیو بخش پاتولوژی دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان پرداخت. جهت تعیین تعداد سلول‌های لانگرهانس، نمونه‌ها تحت رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی با مارکر CD1a قرار گرفت و توسط دو نفر پاتولوژیست دهان تعداد سلول‌های لانگرهانس در ضایعه تعیین شد. اطلاعات حاصل با استفاده از آزمون‌های Independent sample T-test، Chi-square، Mann-Whitney و Fisher's exact test مورد تحلیل آماری قرار گرفت. میزان $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها: میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بطور معنی‌داری در بیماران با تشخیص دیسپلازی اپیتلیوم مخاط دهان (۱۴/۰۷ ± ۳۸/۷۰) به مراتب بیشتر از میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران با تشخیص کراتوزیس خوش‌خیم (۲/۵۱ ± ۶/۷۵) بود ($P < ۰/۰۰۱$)، اما با سن، جنسیت و مکان ضایعه ارتباطی نداشت.

نتیجه‌گیری: افزایش معنی‌دار تعداد سلول‌های لانگرهانس با افزایش احتمال حضور دیسپلازی در لکوپلاکیا در ارتباط است. لذا بررسی این سلول‌ها می‌تواند جهت تعیین پیش‌آگهی و تعیین روش‌های درمانی مناسب‌تر در بیماران مبتلا به لکوپلاکیا کمک‌کننده باشد.

کلید واژه‌ها: ایمونوهیستوشیمیایی؛ دیسپلازی؛ سلول لانگرهانس.

تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۰۴/۲۹ **تاریخ اصلاح:** ۱۴۰۴/۰۹/۳۰ **تاریخ پذیرش:** ۱۴۰۴/۱۰/۳۰

استناد به مقاله: عزیزی علیرضا، ملکی لاله، خالصی سعیده. بررسی مقایسه‌ای فراوانی سلول‌های لانگرهانس در کراتوزیس خوش‌خیم و دیسپلازی اپیتلیالی مخاط دهان. مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان. ۱۴۰۴؛ ۲۱(۴): ۳۴۷ تا ۳۵۶.

مقدمه

سرطان‌های سر و گردن، ششمین سرطان شایع در سراسر جهان هستند که ۵-۱۰ درصد سرطان‌ها را شامل می‌شوند. سرطان حفره‌ی دهان، ۹۰ درصد به صورت اسکوآموس سل کارسینومای دهانی (Oral squamous cell carcinoma) OSCC است، که ۱۵-۱۰ درصد کل سرطان‌های سر و گردن را شامل می‌شود و به خصوص در مناطقی که مصرف بالای تنباکو، الکل و بتل کویید دارند شیوع بالایی دارد (۱، ۲). سالانه در سراسر جهان حدوداً ۹۰۰۰۰۰ نفر به سرطان سر و گردن مبتلا می‌شوند و بیش از ۴۰۰۰۰۰ نفر بر اثر آن فوت می کنند. بیشترین مکانی که در حفره دهان درگیر این بیماری می شود زبان است (۳). کارسینوم سلول سنگفرشی دهان یکی از دلایل مهم مرگ و میر در کشورهای مختلف جهان محسوب می‌شود (۴، ۵). این ضایعه تقریباً در یک سوم موارد ممکن است از ضایعات پیش‌بدخیم دهان که از شایع‌ترین آنها لکوپلاکیای دهان (Oral leukoplakia) OL می‌باشد ایجاد می‌شود. طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization) WHO، OL به عنوان یک پلاک سفید رنگ تعریف می‌شود که نمی‌توان آن را از نظر بالینی یا میکروسکوپی همانند هر ضایعه دیگری مشخص کرد (۶). استعمال دخانیات در ۷۰ تا ۹۰ درصد از بیماران مبتلا به لکوپلاکیای دهانی مشاهده شده است و خطر تغییرات بدخیمی بسته به ویژگی‌های بالینی و پاتولوژیک بطور قابل توجهی متفاوت می‌باشد (۷).

دیسپلازی اپیتلیالی دهان (Oral epithelial dysplasia) نوعی ضایعه‌ی پیش‌بدخیم دهانی است که ممکن است به OSCC تبدیل شود. نرخ تبدیل بدخیمی از ۴ تا ۱۱ درصد برای ضایعات با دیسپلازی متوسط و ۳۵-۲۰ درصد برای ضایعات با دیسپلازی شدید متفاوت است. نرخ بالای میزان تغییرات بدخیمی در ضایعات دیسپلاستیک دهانی نشان می‌دهد که ما به یک بیومارکر جهت پیشگوئی اینکه کدام ضایعه احتمال بیشتری برای بدخیمی دارد نیاز داریم (۸).

سلول‌های لانگرهانس برای اولین بار توسط پل لانگرهانس در سال ۱۸۶۸ به عنوان سلول‌های دندریتی شکل توصیف شد که در اپیتلیوم سنگفرشی اپیدرم قرار داشتند. بعدها، این سلول‌ها در تمام اپیتلیوم سنگفرشی طبقه‌بندی شده پستانداران شناسایی شدند. سلول های دندریتیک، نقش مهمی در مکانیسم‌های دفاعی موضعی در اپیتلیوم دارند. سلول‌های لانگرهانس نمونه‌ی اولیه اعضای غیرلنفوئیدی از خانواده‌ی سلول‌های دندریتیک هستند. سلول‌های لانگرهانس، سلول‌هایی با منشأ میلوئیدی هستند که در پاسخ‌های ایمنی نقش دارند. آنها بین کراتینوسیت‌ها قرار می‌گیرند، اما توسط اتصالات سلولی به آنها متصل نمی‌شوند و حاوی گرانول های بزرگی به نام گرانول Birbeck هستند. این سلول‌ها معمولاً در لایه‌ی بازال و سوپرا بازال اپیتلیوم سنگفرشی مطبق مخاط دهان و اپیدرم پوست قرار دارند. تصور می‌شود که این سلول‌ها به عنوان سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن در طول شروع پاسخ‌های ایمنی عمل می کنند (۹، ۱۰). سلول‌های دندریتیک، نقش اصلی را در تنظیم پاسخ‌های ایمونولوژیک ذاتی و تطبیقی، از جمله ایمنی ضد توموری، ایفا می‌کنند (۱۱). بر خلاف سلول‌های لانگرهانس اپیدرمی پوست که از پیش‌سازهای جنینی بلافاصله پس از تولد ایجاد می‌شوند و به صورت محلی خود نگهداری می‌شوند، سلول‌های لانگرهانس مخاط دهان به طور مداوم از پیش‌سازهای مغز استخوان ایجاد می‌شوند (۵). با توجه به محل اپیتلیالی آنها، تصور می‌شود سلول‌های لانگرهانس، اولین سلول‌های معرفی کننده‌ی آنتی‌ژن هستند که با رویدادهای سرطان‌زای اولیه مواجه شده و در برابر آن واکنش نشان می‌دهند. با این وجود، مطالعات قبلی شواهد متناقضی برای سلول‌های اپیدرمی و دهانی به ترتیب در مورد SCC پوست و دهان ارائه کرده‌اند. بطوریکه در آنها سلولهای اپیدرمی دارای فعالیت ضد توموری در SCC پوستی گزارش شده است (۱۲)، مطالعات دیگر تأثیر مضر این سلولها را در این بیماری نشان دادند (۱۳). نقش لانگرهانس‌های دهانی در OSCC نیز مبهم باقی مانده است (۵).

یک مسأله‌ی هنوز حل نشده در مورد تشکیل ضایعات بدخیم دهان مربوط به نقشی است که سیستم ایمنی در

جلوگیری از تشکیل و پیشرفت نئوپلازی، از جمله کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) ایفا می کند. ایمنی ضد تومور در طول تاریخ به عنوان یک مانع حیاتی برای ایجاد، رشد و گسترش سلول‌های سرطانی دیده می‌شود و این می‌تواند با استفاده از ایمونوتراپی برای دستیابی به پاسخ‌های بالینی ضد تومور تعدیل شود. با این حال، اخیراً مشخص شده است که ایمنی مرتبط با تومور، به ویژه ریزمحیط التهابی، اثر متناقضی در ایجاد ضایعات دیسپلاستیک، افزایش تومورزایی و پیشرفت آن دارد (۱۴، ۱۵). در زمینه‌ی ریزمحیط مخاطی، سلول‌های دندریتیک با ارائه‌ی آنتی‌ژن به سلول‌های T در مسیر پیچیده‌ی سازگاری بافتی اصلی دخیل هستند. فراوان‌ترین نوع سلول دندریتیک در حفره‌ی دهان، سلول‌های لانگرهانس دندریتیک است و شواهد فعلی نقش متضادی را در پیشرفت بدخیمی نشان می‌دهند. به طور خاص، چندین مطالعه افزایش مارکر مرتبط با سلول لانگرهانس (CD1a) را در حین پیشرفت از بافت طبیعی به دیسپلازی خفیف و شدید نشان دادند، در حالی که سایرین کاهش این جمعیت سلولی را یافتند (۱۵، ۱۶). سلول‌های لانگرهانس دهان (LC) به سه زیر مجموعه تقسیم شده است: LC2 (CD11b+CD103-، LC1 (CD11blowCD103+) (، و LC های مشتق شده از مونوسیت (CD11b+CD64+). در انسان، لانگرهانس‌های مخاطی و اپیدرمال را نیز می‌توان با بیان لانژرین و CD1a شناسایی کرد که مارکر CD1a از حساسیت (۹۵ درصد) و اختصاصیت (۸۵ درصد) بالایی نیز برخوردار هستند (۱۷) که در این مطالعه به بررسی آن پرداخته شده است. با توجه به اهمیت سیستم ایمنی و سلول‌های لانگرهانس، هدف از این مطالعه، بررسی تراکم این سلول‌ها در دو ضایعه شایع دهانی کراتوزیس خوش‌خیم و دیسپلازی اپیتلیالی دهان بوده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی از نوع مقطعی در سال تحصیلی ۱۴۰۴-۱۴۰۳ و با تأییدیه معاونت پژوهشی دانشگاه با کد اخلاق IR.MUI.DHMT.REC.1403.162 بر روی نمونه‌های موجود در آرشیو بخش آسیب‌شناسی دهان دانشکده‌ی دندانپزشکی اصفهان و بیمارستان آیت‌الله کاشانی انجام شد. نمونه‌ها شامل:کراتوزیس خوش‌خیم (با تشخیص بالینی لکوپلاکیا) و دیسپلازی اپیتلیالی (شامل درجات متوسط و شدید) که در هر گروه ۲۰ بلوک پارافینی انتخاب شد. معیار ورود به مطالعه، نمونه‌های تهیه شده به روش بیوپسی اکسیژنال بود. نمونه‌های حاصل از بیوپسی اینسیژنال، نمونه‌های فاقد اطلاعات بالینی کافی و بلوک‌های پارافینی با کیفیت نامناسب از مطالعه خارج شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و محل ضایعه از پرونده‌ها استخراج گردید. پیش از انجام رنگ‌آمیزی، لام‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) توسط دو پاتولوژیست دهان به صورت همزمان با میکروسکوپ نوری (Olympus BX41TF, Tokyo, Japan) بازبینی شد. جهت انجام رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی، کیفیت بلوک‌های بافتی بررسی شده و پس از تأیید و انتخاب نمونه‌ها، جهت انجام رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی برای نشانگر CD1a (Leica Biosystems Newcastle Ltd., United Kingdom) مراحل زیر طی شد. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی روی مقاطع بافتی پارافینه شده با ضخامت ۴-۳ میکرومتر انجام شد. مقاطع بافتی دپارافینه و سپس توسط آب مقطر، رهیدراته شد. جهت بلاک فعالیت آنزیمی اندوژن مقاطع بافتی به مدت۳ دقیقه در هیدروژن پراکسید ۳ درصد قرار گرفته و سپس شسته شد. جهت بازیافت آنتی‌ژن از بافر پیشنهاد شده (۶ = DAKO, USA, Corp, Carpinteria, CA, 0.01M citrate buffer pH) استفاده شد. نمونه‌ها در محلول قرار گرفته و حرارت داده شدند و پس از رسیدن به دمای جوش، ۱۰ دقیقه در آن دما گذاشته و بلافاصله نمونه‌ها در آب سرد قرار گرفتند. مقاطع بافتی به مدت ۱ الی ۵ دقیقه در (TBS, Tris Buffer Saline) شسته و سپس به مدت ۱۰ دقیقه پروتئین بلاکینگ شدند. پس از آن نمونه‌ها در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با مارکر CD1a انکوبه شده و سپس به مدت ۲ الی ۵ دقیقه در TBS شسته شدند. در مرحله بعدی، نمونه‌ها با آنتی‌بادی ثانویه مناسب (EnVision mouse,

System HRP) و به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شده و به مدت ۲ تا ۵ دقیقه در TBS شسته شدند. رنگ‌آمیزی نهایی با کروموژن(DAKO, Diaminobenzidine) انجام گرفته و سپس شست و شو با آب مقطر و در نهایت رنگ‌آمیزی زمینه با هماتوکسیلین (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) انجام گرفت. لام‌های تهیه شده با رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی توسط دو نفر پاتولوژیست با میکروسکوپ نوری بطور همزمان در حضور دانشجو و Blind بررسی و تعداد سلول‌های رنگ گرفته در اپیتلیوم و استرومای همبندی برای مارکر CD1a تعیین گشته و سلول‌های رنگ گرفته با بزرگنمایی ۴۰۰ در ۱۰ فیلد میکروسکوپی به صورت تصادفی شمارش شدند. سلول‌ها به عنوان سلول‌های لانگرهانس با معیارهای زیر مشخص شدند: معیارها: (الف) سلول‌های رنگ گرفته سیتوپلاسمی و غشایی قهوه‌ای رنگ، (ب) حداقل یک زائده دندریتیک باید در سطح سلول وجود داشته باشد (۱۶). نمونه به دست آمده از تیموس به عنوان کنترل مثبت و با یک کنترل منفی که در آن افزودن آنتی‌بادی اولیه حذف شود، استفاده شد.

در نهایت اطلاعات بالینی، هیستوپاتولوژیک و نتایج رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۸ (version 28, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و سپس با تهیه‌ی جداول توزیع فراوانی، آزمون‌های ANOVA و آزمون تعقیبی شفه مورد تحلیل آماری قرار گرفت. میزان P< ۰۵/۰ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

بر اساس جدول ۱، میانگین سنی بیماران در گروه با تشخیص هیستوپاتولوژی دیسپلازی اپیتلیوم مخاط دهان (۱۵/۸۱ ± ۵۰/۱۴ سال) بیشتر از میانگین سنی بیماران در گروه با تشخیص هیستوپاتولوژی کراتوزیس خوش‌خیم (۱۳/۳۷ ± ۴۵/۱۰ سال) بود. بر اساس آزمون Mann-Whitney اختلاف معنی‌داری بر اساس سن بیماران در دو گروه مورد بررسی مشاهده نشد (P = ۰/۳۲۹).

همچنین توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر اساس جنسیت بیماران و مکان ضایعه، بین دو گروه مورد مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری بر اساس آزمون Chi-square نشان نداده است (P > ۰/۰۵). در هر دو گروه فراوانی ضایعات در زنان بیشتر بوده و زبان شایع‌ترین ناحیه درگیر بوده است.

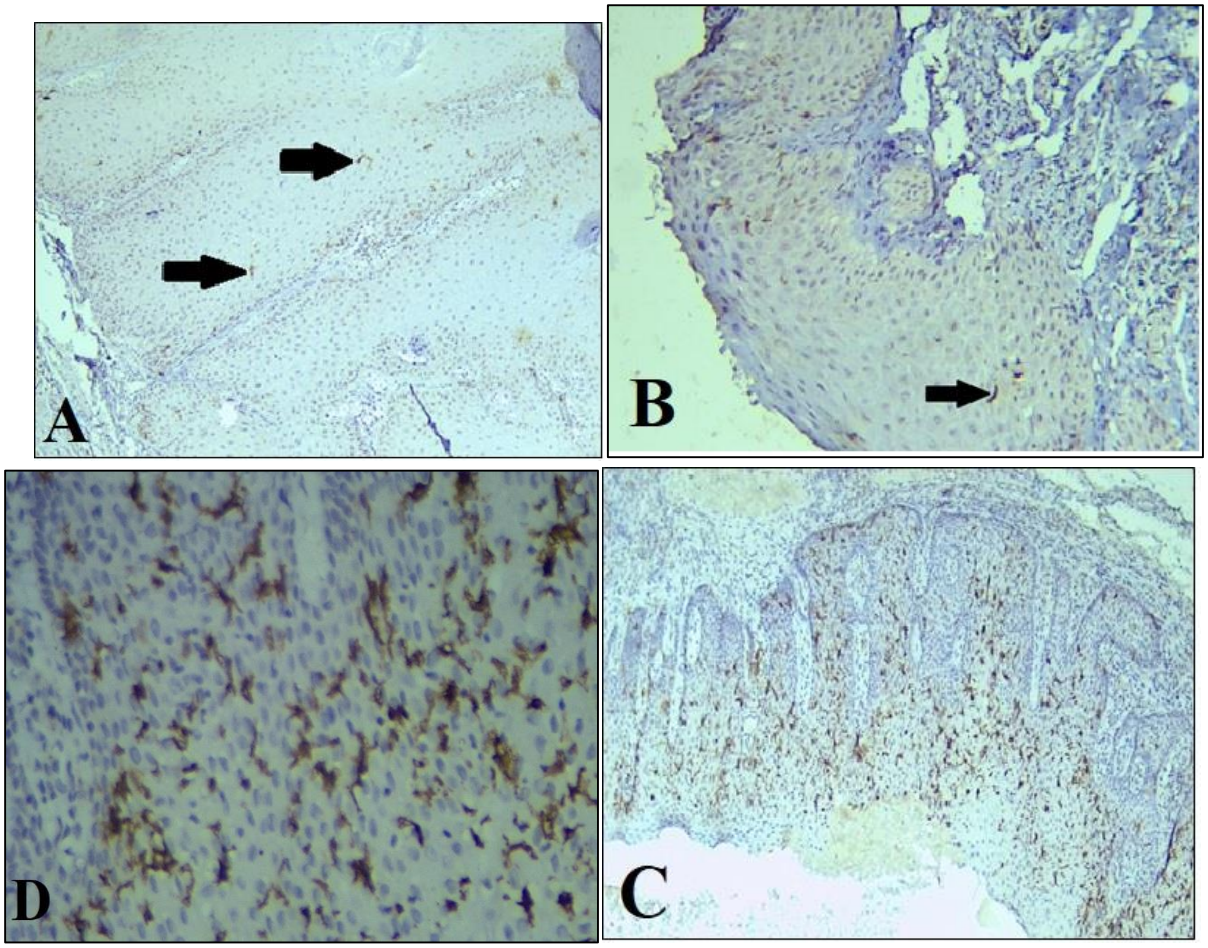
بر اساس جدول ۲، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژی دیسپلازی اپیتلیوم مخاط دهان (۱۴/۰۷ ± ۳۸/۷۰) به مراتب بیشتر از میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران با تشخیص هیستوپاتولوژی کراتوزیس خوش‌خیم (۲/۵۱ ± ۶/۷۵) بود و بر اساس آزمون Mann-Whitney اختلاف معنی‌داری بین تعداد سلول‌های لانگرهانس در دو گروه مورد بررسی مشاهده شد (P < ۰/۰۰۱). همچنین میانگین سلول‌های لانگرهانس بر اساس سن، جنسیت بیماران و محل بروز ضایعه بر اساس آزمون Kruskal–Wallis اختلاف معنی‌داری نداشته است (P > ۰/۰۵) (تصویر ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی نمونه‌های مورد پژوهش بر اساس اطلاعات دموگرافیک

متغیر		دیسپلازی اپیتلیوم مخاط		کراتوزیس خوش خیم		کل		معنی‌داری
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
میانگین سنی (± انحراف معیار)		۵۰/۱۵ ± ۱۴/۸۱		۴۵/۱ ± ۱۳/۳۷		۴۷/۶۳ ± ۱۴/۱۶		۰/۳۲۹
جنسیت	مرد	۷	۳۵/۰	۸	۴۰/۰	۱۵	۳۷/۵	۰/۷۴۴
	زن	۱۳	۶۵/۰	۱۲	۶۰/۰	۲۵	۶۲/۵	
محل بروز	زبان	۹	۴۵/۰	۱۴	۷۰/۰	۲۳	۵۷/۵	۰/۱۱۹
	مخاط آلوئولر	۵	۲۵/۰	۱	۵/۰	۶	۱۵/۰	
	کف دهان	۴	۲۰/۰	۱	۵/۰	۵	۱۲/۵	
	مخاط باکال	۲	۱۰/۰	۴	۲۰/۰	۶	۱۵/۰	

جدول ۲. میانگین سلول‌های لانگرهانس در نمونه‌های مورد پژوهش بر اساس متغیرهای مختلف

متغیر		حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی‌داری
نوع ضایعه	دیسپلازی اپیتلیوم مخاط	۲۰	۷۵	۳۸/۷۰	۱۴/۰۷	<۰/۰۰۱
	کراتوزیس خوش‌خیم	۳	۱۰	۶/۷۵	۲/۵۱	
سن	بیشتر و مساوی ۵۰ سال	۳	۷۵	۲۲/۷۵	۲۲/۲۸	۰/۶۷۴
	کمتر از ۵۰ سال	۳	۵۵	۲۲/۷۰	۱۵/۶۵	
جنسیت	مرد	۳	۴۵	۲۰/۷۳	۱۸/۱۲	۰/۳۲۰
	زن	۴	۷۵	۲۳/۹۲	۱۹/۷۸	
مکان	زبان	۳	۷۵	۲۰/۸۷	۲۰/۰۱	۰/۳۰۱
	مخاط آلوئول	۶	۵۵	۳۰/۸۳	۱۹/۶۱	
	کف دهان	۶	۴۵	۳۰/۲۰	۱۵/۴۱	
	مخاط باکال	۴	۴۵	۱۵/۵۰	۱۶/۴۲	



تصویر ۱. (A) تراکم اندک سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیا با تشخیص کراتوزیس خوش‌خیم (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی×۱۰۰)،
(B) تراکم اندک سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیا با تشخیص کراتوزیس خوش‌خیم (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی×۲۰۰)،
(C) تراکم شدید سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیا با تشخیص دیسپلازی (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی×۱۰۰)،
(D) تراکم شدید سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیا با تشخیص دیسپلازی (رنگ‌آمیزی ایمنوهیستوشیمی×۲۰۰)

بحث

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، تعداد سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیای دهانی با دیسپلازی به مراتب بیشتر از بدون دیسپلازی بود که این موضوع می‌تواند به دلیل پاسخ ایمنی به تغییرات پیش‌سرطانی، افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی در بافت آسیب‌دیده و تکثیر جبرانی یا واکنشی باشد (۱۸). دیسپلازی اپیتلیالی با تغییرات ژنتیکی و ساختاری همراه است که ممکن است به عنوان آنتی‌ژن‌های غیرطبیعی توسط بدن شناسایی شوند. از این رو سلول‌های لانگرهانس به‌عنوان سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن، در پاسخ به این تغییرات افزایش می‌یابند تا سلول‌های T را فعال کنند. از سوی دیگر در مراحل اولیه دیسپلازی، بدن ممکن است تلاش کند با افزایش سلول‌های ایمنی از جمله لانگرهانس، از پیشرفت ضایعه جلوگیری کند و این افزایش می‌تواند بخشی از مکانیسم دفاعی موضعی باشد. لذا به نظر می‌رسد افزایش زیاد سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیای با دیسپلازی نسبت به بدون دیسپلازی قابل توجیه باشد.

در مطالعه‌ی Öhman و همکاران، فراوانی سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیای با دیسپلازی به مراتب بیشتر از لکوپلاکیای بدون دیسپلازی بود که همراستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌باشد(۱۸).

در مطالعه‌ی Upadhyay و همکاران، نیز کاهش قابل توجه سلول‌های لانگرهانس در دیسپلازی با تمایز ضعیف مشاهده شد که همراستا با مطالعه‌ی حاضر نمی‌باشد ولی در مطالعه‌ی آنها تعداد سلول‌های لانگرهانس در مناطق اپیتلیوم دیسپلاستیک و استرومای تومور متفاوت گزارش شده است، به صورتی که نواحی بازال و سوپرا بازال در دیسپلازی و ناحیه‌ی سطحی در OSCC بیشترین تراکم را نشان دادند. تعداد کم سلول‌های لانگرهانس در دیسپلازی شدید به کاهش تعداد آنها در ناحیه بازال بیشتر مربوط بود (۱۶).

Maloth و همکاران در مطالعه‌ی خود بیان نمودند که با پیشرفت ضایعه به سمت دیسپلازی شدیدتر تعداد سلول‌های لانگرهانس افزایش می‌یابد. همچنین سلول‌های لانگرهانس در بیماران مبتلا به لکوپلاکیای بدون دیسپلازی به مراتب کمتر از با دیسپلازی بود و تعداد سلول‌های لانگرهانس با افزایش تمایز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان افزایش یافت. نتایج این مطالعه به دلیل ارتباط مثبت بین تعداد سلول‌های لانگرهانس با پیشرفت ضایعه با مطالعه‌ی حاضر همراستا می‌باشد (۱۹).

Kindt و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود بیان نمودند که تعداد این سلول یک فاکتور پیش‌آگهی مهم و مستقل برای کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن است (۲۰). در مطالعه‌ی Wang و همکاران نیز افزایش تدریجی و معنی‌دار تعداد سلول‌های لانگرهانس از مخاط نرمال به ضایعات دیسپلاستیک خفیف و متوسط تا دیسپلازی شدید دیده شد که نشان‌دهنده‌ی افزایش توانایی نظارت بر ایمنی در بیماران مبتلا به ضایعات دیسپلاستیک در طول فرایند سرطان‌زایی اولیه دهان است(۸).

در مطالعه‌ی Lasisi و همکاران، جمعیت سلول‌های لانگرهانس به طور قابل توجهی در اپیتلیوم نرمال دهان در مقایسه با ضایعات با دیسپلازی و کارسینوم سلول سنگفرشی بالاتر بود (۲۱).

در مطالعه‌ی Silva و همکاران، کاهش تعداد سلول‌های لانگرهانس با پیشرفت ضایعات بدخیم همچون OSCC ارتباط داشت و این موضوع نشان‌دهنده‌ی یک وضعیت پاتولوژیک یا تغییر عملکردی در سیستم ایمنی می‌باشد (۶). به گفته‌ی Singh و همکاران، سلول‌های لانگرهانس در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان در مقایسه با بافت‌های طبیعی و در تومورهای با تمایز ضعیف‌تر کاهش می‌یابد. کاهش تعداد سلول‌های لانگرهانس می‌تواند نشان دهنده‌ی از دست دادن توانایی بافت‌های بدن برای مهار فرایند سرطان‌زایی باشد (۲۲).

در مطالعه‌ی Yildiz و همکاران، همسو با مطالعه‌ی ما، تراکم سلول‌های لانگرهانس در لیکن‌پلان دهانی بالاتر از بافت طبیعی و نرمال مخاط دهان و کارسینوم سلول سنگفرشی دهان گزارش شده است (۲۳).

در مطالعه‌ی Dafar و همکاران در سال ۲۰۲۲ تفاوت معناداری بین میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس بین لکوپلاکیا و لیکن‌پلان یافت شد. اگرچه تعداد این سلول‌ها در لیکن‌پلان نسبت به لکوپلاکیا بیشتر بوده است (۲۴).

سلول‌های لانگرهانس به عنوان یکی از انواع اصلی سلول‌های دندریتیک، در لایه سوپرابازال اپیتلیوم مخاط دهان مستقر هستند و نقش کلیدی در دفاع ایمنی موضعی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها با داشتن گیرنده‌های تشخیص الگو قادر به شناسایی طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌ها هستند. این سلول‌ها به عنوان سلول‌های ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن اولیه شناخته می‌شوند و نمایانگر دورترین بخش سیستم ایمنی هستند و برای فعال‌سازی سلول‌های T، ضروری هستند. در بیماری‌های مخاط دهان طبق مطالعات مختلف بیان شده تغییراتی در تعداد و عملکرد سلول‌های لانگرهانس گزارش شده است (۲۴، ۲۵). کاهش تعداد این سلول‌ها و اختلال در توانایی ارائه دهنده‌ی آنتی‌ژن ممکن است باعث ناکارآمدی پاسخ ایمنی و تسهیل پیشرفت ضایعات به سمت ضایعات پیش سرطانی شود(۲۶). از سویی دیگر این سلول‌ها با توجه به اینکه با سایر سلول‌های ایمنی از جمله ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و کراتینوسیت‌ها تعامل دارند، شبکه ارتباطی را تشکیل می‌دهند که باعث تنظیم دقیق پاسخ‌های ایمنی می‌شوند و می‌توانند نقشی تأثیرگذار در ترمیم بافت و پسرفت ضایعات داشته باشند (۲۴). لذا همانگونه که در مطالعه‌ی حاضر نشان داده شد، افزایش معنی‌دار سلول‌های لانگرهانس از بافت لکوپلاکیا با تشخیص کراتوزیس خوش‌خیم به سمت لکوپلاکیا با تشخیص دیسپلازی، نشان دهنده‌ی نقش مهم سلول‌های لانگرهانس در پاسخ به تغییرات دیسپلاستیک اولیه می‌باشد.

ضایعات دهانی در هر ناحیه‌ای از مخاط دهان ممکن است ایجاد شود. فراوانی لکوپلاکیا به عنوان یک پلاک سفید در مخاط باکال، سطح پشتی زبان و مخاط آلوئولار بیشتراز سایر نواحی گزارش شده است (۲۷). در مطالعه‌ی حاضر، اغلب ضایعات لکوپلاکیای دهانی مورد بررسی در زبان مشاهده شد که به مراتب بیشتر از مخاط باکال و آلوئولار بود. تعداد سلول‌های لانگرهانس در مخاط آلوئولار و کف دهان بیشتر از زبان و مخاط باکال بوده است، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبود. در مطالعات نشان داده شده است که تراکم سلول‌های لانگرهانس در نواحی غیرکراتینیزه دهان مانند مخاط باکال و کف دهان بیشتر از نواحی کراتینیزه می‌باشد که تغییر در این تراکم در نواحی مذکور می‌تواند به دلیل تغییرات ایجاد شده در ساختار سلولار در لکوپلاکیا باشد (۲۴).

در مطالعه‌ی حاضر، میانگین تعداد سلول‌های لانگرهانس در زنان بیشتر از مردان بوده است، اگرچه این تفاوت معنی‌دار نبود. همچنین میانگین تعداد این سلول‌ها درسنین کمتر و بیشتر از ۵۰ سال تفاوت معنی‌داری نشان نداده است. همچنین با وجود اینکه احتمال بروز دیسپلازی اپیتلیوم دهان در سنین بالاتر بیشتر می‌باشد ولی تعداد سلول‌های لانگرهانس در بیماران مبتلا به لکوپلاکیا در سنین مختلف یکسان بود که ماهیت تهاجمی سلول‌های تغییریافته در لکوپلاکیا را در ارتباط با پیشرفت بیماری بدون در نظر گرفتن سن بیماران نشان می‌دهد. به طور کلی واکنش‌های ایمنی در زنان در بیماری‌های مختلف التهابی از جمله لیکن‌پلان بیشتر از مردان گزارش شده است (۲۸). همسو با مطالعه‌ی حاضر که تراکم سلول‌های لانگرهانس که از اجزای سیستم ایمنی هستند نیز در زنان مبتلا به لکوپلاکیا بیشتر بوده است (۲۹).

لذا بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات می‌توان بیان نمود که افزایش تعداد سلول‌های لانگرهانس با پیشرفت ضایعه‌ی لکوپلاکیا به سمت تغییرات دیسپلاستیک در ارتباط است. لذا تعیین تراکم سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیای دهانی، می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی مهم و مستقل برای تعیین احتمال تغییرات دیسپلاستیک در لکوپلاکیا مطرح باشد که در نتیجه‌ی یک عملکرد پاتوفیزیولوژیک این تغییرات در تراکم سلول‌های لانگرهانس رخ می‌دهد و در نهایت می‌تواند در زمینه‌ی پاتوژنز بیماری و بهبود گزینه‌های درمانی راهنما باشد (۲۳).

لازم به ذکر است که تعداد سلول‌های لانگرهانس در لکوپلاکیای دهانی با و بدون دیسپلازی بر اساس سن و

جنسیت در مطالعات پیشین بررسی نشده بود که مقایسه‌ی نتایج مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات امکان‌پذیر نبود. یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، حجم نمونه نسبتاً کوچک است. این امر امکان نتیجه‌گیری قطعی را فراهم نمی‌کند که پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتر با حجم نمونه بالاتر انجام شود.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، می‌توان بیان نمود که سلول‌های لانگرهانس ارتباط مثبت و معنی‌داری با پیشرفت لکوپلاکیای دهانی به سمت تغییرات دیسپلاستیک دارند که می‌تواند به عنوان یک فاکتور پیش‌آگهی مهم و مستقل در تعیین احتمال تغییرات دیسپلاستیک لکوپلاکیا مطرح شود.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از تمام همکارانی که در انجام این طرح مشارکت و همیاری داشته‌اند، سپاسگزاری می‌نماییم.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol 2017; 3(4): 524-48.
2. Dundar Y, Mandle Q, Raza SN, Lin H-S, Cramer J, Hotaling JM. Submandibular gland invasion by oral cavity cancers: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 161(2): 227-34.
3. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi AK, Bray F, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. CA Cancer J Clin 2017; 67(1): 51-64.
4. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. Head Neck 2002; 24(2): 165-80.
5. Saba Y, Aizenbud I, Matanes D, Koren N, Barel O, Zubeidat K, et al. Early antitumor activity of oral Langerhans cells is compromised by a carcinogen. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022; 119(3): e2118424119.
6. Silva LC, Fonseca FP, Almeida OP, Mariz BA, Lopes MA, Radhakrishnan R, et al. CD1a+ and CD207+ cells are reduced in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2020; 25(1): e49-e55.
7. Feller L, Lemmer J. Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review. Int J Dent 2012; 2012: 540561.
8. Wang YP, Chen IC, Wu YH, Wu YC, Chen HM, Yu-Fong Chang J. Langerhans cell counts in oral epithelial dysplasia and their correlation to clinicopathological parameters. J Formos Med Assoc 2017; 116(6): 457-63.
9. Jaitley S, Saraswathi T. Pathophysiology of langerhans cells. J Oral Maxillofac Pathol 2012; 16(2): 239-44.
10. Chandavarkar V, Mishra MN, Sangeetha R, Premalatha BR. The current understanding on langerhans' cells and its role in oral lesions. Contemp Clin Dent 2020; 11(3): 211-6.
11. Jardim JF, Gondak R, Galvis MM, Pinto CAL, Kowalski LP. A decreased peritumoral CD1a+ cell number predicts a worse prognosis in oral squamous cell carcinoma. Histopathol 2018; 72(6): 905-13.
12. Ortner D, Tripp CH, Komenda K, Dubrac S, Zelger B, Hermann M, et al. Langerhans cells and NK cells cooperate in the inhibition of chemical skin carcinogenesis. Oncoimmunol 2016; 6(2): e1260215.
13. Modi BG, Neustadter J, Binda E, Lewis J, Filler RB, Roberts SJ, et al. Langerhans cells facilitate epithelial DNA damage and squamous cell carcinoma. Science 2012; 335(6064): 104-8.
14. Usman SP, Ramakrishnan D, Divya S. Peritumoural and intratumoural distribution of langerhan cell in oral squamous cell carcinoma and its association with known prognostic Factors J Clin of Diagn Res 2023; 17(5): EC12-EC15.
15. Caponio VCA, Zhurakivska K, Lo Muzio L, Troiano G, Cirillo N. The immune cells in the development of oral squamous cell carcinoma. Cancers (Basel) 2023; 15(15): 3779.
16. Upadhyay J, Rao NN, Upadhyay RB. A comparative analysis of langerhans cell in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma using antibody CD-1a. J Cancer Res Ther 2012; 8: 591–7.
17. Selove W, Picarsic J, Swerdlow SH. Langerin staining identifies most littoral cell angiomas but not most other splenic angiomatous lesions. Hum Pathol 2019; 83: 43-9.

18. Öhman J, Magnusson B, Telemo E, Jontell M, Hasséus B. Langerhans cells and T cells sense cell dysplasia in oral leukoplakias and oral squamous cell carcinomas--evidence for immunosurveillance. Scand J Immunol 2012; 76(1): 39-48.
19. Maloth AK, Dorankula SP, Pasupula AP, Thokala MR, Muddana K, Ramavath R. A comparative immunohistochemical analysis of langerhans cells in oral mucosa, oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. J Clin Diagn Res 2015; 9(7): ZC76-9.
20. Kindt N, Descamps G, Seminerio I, Bellier J, Lechien JR, Pottier C, et al. Langerhans cell number is a strong and independent prognostic factor for head and neck squamous cell carcinomas. Oral Oncol 2016; 62: 1-10.
21. Lasisi TJ, Oluwasola AO, Lasisi OA, Akang EE. Association between langerhans cells population and histological grade of oral squamous cell carcinoma. J Oral Maxillofac Pathol 2013; 17(3): 329-33.
22. Singh SS, Chettiankandy TJ, Rodricks K, Bisht S. Correlation between Langerhans cells and mast cells in Oral Squamous Cell Carcinoma – An insight. IOSR-JDMS. 2020;19(3):1-7
23. Yildiz P, Sonmez FC, Tosuner Z, Aytugar E. Evaluation of langerhans cell density in oral lichen planus and squamous cell carcinoma. Konuralp Med J 2020;12(3): 481-5.
24. Dafar A, Siarov A, Mostaghimi Y, Robledo-Sierra J, De Lara S, Giglio D, et al. Langerhans Cells, T Cells, and B Cells in Oral Lichen Planus and Oral Leukoplakia. Int J Dent. 2022;2022(1):5430309.
25. Sugaya M, Loré K, Koup RA, Douek DC, Blauvelt A. HIV-infected Langerhans cells preferentially transmit virus to proliferating autologous CD4+ memory T cells located within Langerhans cell-T cell clusters. J Immunol 2004;172:2219-24.
26. Upadhyay J, Upadhyay RB, Agrawal P, Jaitley S, Shekhar R. Langerhans cells and their role in oral mucosal diseases. North American J Med Sci 2013 ;5(9):505.
27. Van der Waal I. Oral leukoplakia, the ongoing discussion on definition and terminology. Medicina Oral, Patol Oral y Cirugia Bucal 2015 ;20(6):e685.
28. 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.
29. Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Filipsson Nyström H, Eggertsen R, Larsson L, Dafar A,etal. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease. Oral Dis2018;24(6):1001-11.