

بررسی مقایسه‌ای میزان ایمنوگلوبولین G (IgG)، ایمنوگلوبولین M (IgM) و ایمنوگلوبولین A (IgA) سرم در بیماران مبتلا به لیکن پلان مراجعه کننده به دانشکده دندان پزشکی تبریز

دکتر معصومه مهدی پور^۱، دکتر حسین اسلامی^{*}، دکتر علی تقوی زنوز^۱، دکتر زهره بابالو^۲

چکیده

مقدمه: لیکن پلان یک بیماری پوستی- مخاطی مزمن و نسبتاً شایع است که مخاط دهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اتیولوژی و پاتورنز این بیماری به خوبی شناخته نشده است. برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند که سیستم ایمنی هومورال ممکن است در تشکیل و پیشرفت لیکن پلان نقش داشته باشد. این مطالعه به منظور بررسی سطوح ایمنوگلوبولین‌های سرمی (M، A، G) در لیکن پلان زخمی و غیر زخمی و مقایسه آن با گروه شاهد انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۲۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی زخمی و ۲۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی غیر زخمی و ۲۵ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. ایمنوگلوبولین‌های سرمی اندازه‌گیری شد و برای مقایسه تفاوت میانگین‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ استفاده گردید ($\alpha = 0/05$).

یافته‌ها: مطابق آزمون تحلیل واریانس یک طرفه میانگین سطح ایمنوگلوبولین G در گروه زخمی $1/76 \pm 14/10$ ، در گروه غیر زخمی $1/67 \pm 9/79$ و در گروه شاهد $8/48 \pm 0/95$ به دست آمد که میانگین ایمنوگلوبولین G در گروه زخمی بیشتر از گروه غیر زخمی و شاهد بود ($p \text{ value} < 0/001$). میانگین سطوح ایمنوگلوبولین M و ایمنوگلوبولین A در بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت ($p \text{ value} > 0/05$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، در حالی‌که سطح ایمنوگلوبولین G سرم در بیماران دارای ضایعات زخمی لیکن پلان افزایش می‌یابد، مقادیر سرمی ایمنوگلوبولین‌های M و A در انواع زخمی و غیر زخمی پلان و افراد سالم تفاوتی ندارد.

کلید واژه‌ها: لیکن پلان دهانی، ایمنوگلوبولین‌ها، سرم

* استادیار، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (مؤلف مسؤول)
Eslamihosein56@yahoo.com

۱: دانشیار، گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲: دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

این مقاله در تاریخ ۹۱/۱۲/۱۹ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۹۲/۱/۳۱ اصلاح شده و در تاریخ ۹۲/۲/۳۰ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان پزشکی اصفهان
۱۳۹۲، ۹(۳): ۲۳۲ تا ۲۴۱

مقدمه

لیکن پلان یک اختلال پوستی مخاطی مزمن و نسبتاً شایع است که اغلب مخاط دهان را هم درگیر می‌کند. هر چند علت آن نامعلوم می‌باشد اما شواهد موجود پیشنهاد می‌کنند که لیکن پلان یک اختلال پوستی-مخاطی با واسطه سیستم ایمنی می‌باشد [۱].

این بیماری گسترش جهانی دارد و هیچ برتری نژادی خاصی در این بیماری دیده نمی‌شود [۲]. در مقالات مختلف، میزان شیوع مختلفی برای آن ذکر شده است که از ۰/۵ تا ۲/۲۷ درصد متفاوت می‌باشد. زنان بیشتر از مردان درگیر می‌شوند. میزان متوسط سن در زمان تشخیص بیماری ۵۵ سال گزارش شده است [۳].

ابتلای غشاهای مخاطی بسیار شایع است و در حدود ۳۰ تا ۷۰ درصد موارد دیده می‌شود که حدود ۱۵ درصد از ضایعات محدود به مخاط دهان هستند [۲].

لیکن پلان دهانی (Oral lichen planus یا OLP) ممکن است دارای اجزای سفید و قرمز باشد که همراه با هم ساختارهای متفاوتی را ایجاد می‌کنند که اساس طبقه‌بندی این بیماری محسوب می‌شوند [۳].

انواع لیکن پلان دهانی شامل رتیکولر، پاپولر، پلاک مانند بولوز، آتروفیک یا اریتماتوز و زخمی می‌باشد [۳].

لیکن پلان دهانی به عنوان جزئی از واکنش‌های لیکنوئید در نظر گرفته می‌شود، این گروه از واکنش‌های لیکنوئید دارای نمای بالینی و بافت‌شناسی مشترک می‌باشند و آزمایشات بافت‌شناسی مختلف قادر به افتراق بین واکنش‌های لیکنوئیدی مختلف نیست [۳].

واکنش‌های لیکنوئیدی تماسی، نوعی از واکنش‌های افزایش حساسیت تأخیری نسبت به ترکیبات مشتق از مواد دندانی به ویژه آمالگام در نظر گرفته می‌شوند. واضح‌ترین تفاوت بالینی بین لیکن پلان دهانی و واکنش‌های لیکنوئیدی تماسی، گسترش ضایعات است. اکثریت واکنش‌های لیکنوئیدی تماسی محدود به محل‌هایی می‌باشند که در تماس با مواد دندان‌پزشکی هستند مانند مخاط گونه و حاشیه طرفی زبان [۳]. وقتی بیمار مبتلا به لیکن پلان واقعی معاینه می‌شود، ضایعات

مهاجرت می‌کنند و ارتباط مستقیمی با تماس مواد دندانی ندارند [۱].

ایمونوگلوبولین‌ها (Immunoglobulin) دسته‌ای از مولکول‌های زیستی هستند که در سیستم ایمنی فعال می‌باشند. ایمونوگلوبولین‌ها به طور اختصاصی توسط سلول‌های B علیه آنتی‌ژن‌ها ترشح می‌شوند. ایمونوگلوبولین‌ها بر مبنای خواص فیزیکی، شیمیایی و ایمنی به ۵ گروه عمده تقسیم می‌شوند که عبارتند از E، D، G، M، A [۴].

علت اصلی لیکن پلان ناشناخته است اما برخی از مطالعات نشان داده‌اند که واکنش‌های ایمنی ممکن است نقش مهمی در این خصوص داشته باشند [۱۰-۱۵].

برخی شواهد نشان داده‌اند که ایمنی هومورال ممکن است در تشکیل و تداوم لیکن پلان نقش داشته باشد. IgG (Immunoglobulin G)، IgA (Immunoglobulin A)، IgM (Immunoglobulin M)، فیرین، فیرینوزن، C₃، C₄، C₅. ممکن است در ناحیه غشای پایه در داخل ضایعات و همچنین بافت‌های اطراف ضایعه لیکن پلان ایدیوپاتیک وجود داشته باشند [۶].

Femiano و همکاران [۷] چنین پیشنهاد کردند که رخداد کلیدی در پاتوژنز OLP تغییر در آنتی‌ژن سطحی است که بر روی کراتینوسیت‌ها وجود دارد. که این آنتی‌ژن توسط سیستم ایمنی فرد شناسایی نمی‌شود، در نتیجه منجر به رخ دادن یکسری واکنش‌های زنجیره‌ای می‌گردد که نتیجه آن تخریب خود کراتینوسیت‌ها است.

Gandara و همکاران [۸] در مطالعه‌ای که بر روی ایمونوگلوبولین‌های سرمی و آنالیزهای بافتی با استفاده از تکنیک‌های ایمونوفلورسنت، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و ایمونوشیمیایی انجام داد، عملکرد ناقص (Disfunction) ایمنی را در پاتوژنز لیکن پلان مؤثر دانسته است.

ایمونوگلوبولین‌های G، A، M، C₃ و فیرینوزن همگی ممکن است با مقادیر متغیر در ناحیه غشای پایه بافت‌های مبتلا به لیکن پلان مشاهده شوند اما حضور تمامی این پروتئین‌ها، پیشنهاد کننده یک واکنش پلی کلونال غیر اختصاصی است که با آسیب عروقی مرتبط می‌باشد [۹].

مؤلفین پیشنهاد کرده‌اند که IgG در ایمنی مخاط نقش مهمی دارد [۱۶، ۱۵].

آنتی‌بادی IgA در طول روز بیشتر از سایر آنتی‌بادی‌ها تولید می‌شود. این آنتی‌بادی از نظر میزان شیوع، دومین آنتی‌بادی سرمی و غالب‌ترین آنتی‌بادی در ترشحات مخاطی است که دارای دو زیرگروه A_1 ، A_2 می‌باشد [۴].

Crago و همکاران [۱۷] پیشنهاد کردند، تغییراتی که در IgA_1 ، IgA_2 اتفاق می‌افتد ممکن است در نتیجه تحریکات آنتی‌ژنی متعددی که در حفره دهان رخ می‌دهند حاصل شود که این واکنش‌ها منجر به تولید IgA_1 ، IgA_2 از پلاسما سل‌ها می‌شوند. فاکتورهای ایمنی موضعی ممکن است در برابر بیماری‌های دهانی یک نقش محافظتی داشته باشند و این محافظت ممکن است به پاسخ زیرگروه‌های IgA ، IgG وابسته باشد [۱۸].

در طی سال‌های اخیر اطلاعات زیادی در خصوص نقش سیستم ایمنی در ایجاد و پیشرفت این بیماری به دست آمده است [۳]. لیکن پلان یک بیماری پوستی مخاطی است که با وجود تحقیقات انجام گرفته در حوزه شناسایی اتیوپاتوژن، هنوز فرضیه قابل تعمیمی که پاسخگوی اتیولوژی آن باشد را نمی‌توان در این حیطه معرفی نمود. با این وجود، تعداد قابل توجهی از تحقیقات اخیر به نفع مطرح نمودن نقش سیستم ایمنی بدن در پاتوژنز آن است که از جنبه‌های خاص و اجزای متفاوت سیستم این مطالعات انجام شده است. تصاویر ایمونولوژیک ایمنی هومورال و سلولی به عنوان مکانیسم‌های پاتوژنیک احتمالی مطرح هستند که گاه نتایج متضادی را نیز عنوان نموده‌اند. از جمله این بررسی‌ها اندازه‌گیری ایمونوگلوبین‌ها به عنوان عناصر شرکت کننده در مکانیسم‌های ایمنی این سیستم با حالات مختلف بالینی لیکن پلان بوده است. برخی شواهد پیشنهاد می‌کنند که سیستم ایمنی هومورال ممکن است در پاتوژنز این بیماری نقش داشته باشد [۱۹].

در مطالعه‌ای که توسط Gupta و همکاران [۲۰] در هندوستان بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان و ۲۰ نفر گروه شاهد صورت گرفت، سطوح سرمی تمامی ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران نسبت به گروه شاهد افزایش یافته بود اما تنها مقادیر مربوط به افزایش IgA از نظر آماری معنی‌دار بود.

Gandolfo و همکاران [۱۰] گزارش کردند که میزان متوسط سطح IgG سرمی در بیماران مبتلا به لیکن پلان نوع آتروفیک-اروزیو در مقایسه با بیماران مبتلا به لیکن پلان رتیکولر بیشتر می‌باشد که این امر نقش ایمنی هومورال را در پاتوژنز لیکن پلان دهانی اثبات می‌کند.

نقش زیرگروه‌های IgG در حالت کلی ناشناخته است. به جز این که آن‌ها به عنوان بلوکه کننده آنتی‌بادی در واکنش‌های آلرژیک عمل می‌کنند [۱۱]. IgG_4 زیرگروهی از ایمونوگلوبین‌ها است که خصوصیات فیزیولوژیک و مورفولوژیک زیادی دارد. IgG_4 با پاتوژنز بسیاری از بیماری‌های پوستی-مخاطی مرتبط می‌باشد که بسیاری از این بیماری‌ها در دهه‌های اخیر مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. در سال‌های اخیر یکسری بیماری‌های سیستمیکی که مرتبط با IgG_4 هستند توصیف شده‌اند و نظریه‌های جدیدی در خصوص نقش IgG_4 در بیماری‌های التهابی و تومورال پدید آمده است. برخی از این بیماری‌ها پوست را درگیر می‌کنند که این درگیری پوست می‌تواند به صورت اولیه باشد و یا این که به صورت جزیی از تظاهرات سیستمیک بیماری دیده شود. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که اتوآنتی‌بادی‌های IgG_4 قادر هستند تا لکوسیت‌ها را فعال کرده و باعث تخریب بافتی وابسته به لکوسیت و همچنین باعث جداسازی درم-اپیدرم وابسته به قسمت Fc (Fragment crystallizable) شوند [۱۲].

بیماری‌های وابسته به IgG_4 اغلب به درمان با استروئید پاسخ می‌دهند اما زمانی که درمان با کورتون قطع شود، بیماری عود خواهد کرد بر همین اساس یک مطالعه در این موارد استفاده از داروی Rituximab را پیشنهاد می‌کند که این دارو شاید باعث تخلیه ذخایر لئوسیت‌های B می‌شود که این سلول‌ها پلاسما سل‌های ترشح کننده IgG_4 را تولید می‌کنند [۱۳].

Outschoorn و همکاران [۱۴] پیشنهاد کردند تغییراتی که در زیرگروه‌های IgG اتفاق می‌افتد ممکن است منعکس کننده وجود اختلال در تنظیم سیستم ایمنی در حالت‌های خودایمنی باشد و این تغییرات در زیرگروه‌های IgG اختصاصی بیماران است. اگرچه چنین حدس زده می‌شود که تغییر در سطح زیرگروه‌های IgG می‌تواند بازگو کننده تحریک آنتی‌ژن میکروبی باشد که در حفره دهان رخ می‌دهد [۱۵]، برخی از

میزان لنفوسیت‌های T سابتوتوکسیک (CD_8^+) افزایش می‌یابد که بیشتر در اپی‌تلیوم موجود می‌باشد.

با توجه به این نکات که لیکن پلان یک ضایعه پوستی مخاطی پیش بدخیم با اتیولوژی ناشناخته است [۱]، پرسش‌ها پیرامون پتانسیل بدخیمی لیکن پلان همچنان بدون پاسخ مانده‌اند. برخی از محققین معتقدند که ممکن است اپی‌تلیوم آتروفیک لیکن پلان آمادگی و حساسیت بیشتری نسبت به عمل کارسینوزن‌ها داشته باشد که در نتیجه باعث افزایش خطر بدخیمی در این ضایعات می‌شود. بیشترین ناحیه‌ای که در OLP دچار تغییرات بدخیمی می‌شود، زبان می‌باشد [۲۴]. همچنین هیچ درمان مؤثری برای این بیماری وجود ندارد و اغلب بیماران یک پسرفت دائمی را نشان نمی‌دهند و درمان‌های موجود تأیید شده برای این بیماری عموماً علامتی هستند [۲] و در وهله بعد نیز مطالعات اندکی در خصوص ارتباط لیکن پلان با ایمونوگلوبولین‌های سرمی انجام گرفته و نتایج متناقضی از این مطالعات به دست آمده است. این مطالعه به منظور ارزیابی سطح ایمونوگلوبولین‌های سرمی (IgM , IgA , IgG) در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی زخمی و غیر زخمی و مقایسه آن‌ها با گروه شاهد سالم طراحی گردید.

به طور حتم تعیین نوع آنتی‌بادی‌های افزایش یافته از نظر زیرکلاس‌ها و نوع آنتی‌ژن مسؤول در مطالعات آینده در روشن ساختن پاتوژنز بیماری لیکن پلان راهگشا خواهد بود. بنابراین انجام هر چه بیشتر این تحقیقات در نمونه‌های مختلف انسانی در جوامع متفاوت می‌تواند حرف جدیدی در شناسایی این نقش پنهان و تأیید رل اساسی آن‌ها داشته باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی، جمعیت مورد مطالعه شامل بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی بود که در طول شش ماه اول سال تحصیلی ۹۰-۱۳۸۹ (از ابتدای مهر ماه تا آخر اسفند ماه) به بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندان‌پزشکی تبریز مراجعه کرده بودند. برای اثبات تشخیص بیماری از ویژگی‌های کلینیکی، تاریخچه و در موارد لزوم از بیوپسی استفاده گردید. تشخیص لیکن پلان نوع رتیکولر و پاپولر از روی نمای کلینیکی بود اما به جهت آن‌که برای تشخیص بقیه انواع لیکن

در مطالعه دیگری که توسط Khan و همکاران [۲۱] در هندوستان بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به لیکن پلان، پسوریازیس، پمفگیوس، آلپوسی و ویتیلیگو صورت گرفت، سطوح سرمی IgM و IgG در تمامی بیماران به غیر از مبتلایان به لیکن پلان نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. در حالی که سطح سرمی این ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به لیکن پلان نسبت به گروه شاهد پایین‌تر بود. در این بیماران تغییر مقادیر IgG و IgM با وسعت ضایعات ارتباط مستقیم داشت که بعد از درمان این مقادیر به سطح نرمال برگشتند که شاید نشانگر نقش ایمنی هومورال در پاتوژنز این بیماران می‌باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Albanidou-Farmaki و همکاران [۲۲] در یونان بر روی ۲۴ بیمار مبتلا به لیکن پلان صورت گرفت میزان سطوح سرمی IgG و IgM بیماران نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت اما سطوح سرمی IgA در این بیماران نسبت به گروه شاهد بالاتر بود.

به جهت ناشناخته بودن عامل آنتی‌ژنی محرک بیماری، Porter و همکاران [۱۹] پاتوژنز خود ایمنی را برای آن پیشنهاد می‌کنند. از طرفی همراهی لیکن پلان با بیماری‌های خود ایمنی و تظاهرات مشابه در بیماری پیوند علیه میزبان ($Graft$ versus $host$ disease) و کاهش تحمل نسبت به آنتی‌ژن خودی، نظریه خودایمنی این بیماری را تأیید می‌کند. این محققین تغییرات مختلف در ایمنی هومورال مانند حضور اتو آنتی‌بادی سیتوپلاسمی بر علیه سلول‌های لایه بازال ($Basal$ cell cytoplasmic autoantibody)، آنتی‌بادی ضد اپی‌تلیال از نوع IgG و کاهش IgM و IgA در ۲۵ تا ۵۰ درصد موارد و افزایش IgG سرم و فیبرین ناحیه غشاء پایه را گزارش کرده‌اند.

برخی از محققین مانند Zhao و همکاران [۲۳] عنوان می‌کنند که بیماری لیکن پلان به واسطه واکنش لنفوسیت‌های T نسبت به محرک‌های آنتی‌ژنی مستقر در لایه اپی‌تلیال ایجاد می‌شود، ایشان با مطالعه خود نشان داده‌اند که این جمعیت لنفوسیتی شامل مخلوطی از لنفوسیت‌های CD_4^+ , CD_8^+ می‌باشد که مولکول‌های اینتگرین کلاس α_1 را عرضه می‌کنند. نسبت لنفوسیت‌های T کمکی CD_4^+ به سابتوتوکسیک CD_8^+ در طول بیماری متفاوت می‌باشد و به طور کلی با پیشرفت بیماری

در این روش، سرم بیمار حاوی ایمونوگلوبولین‌ها، در مواجهه باری اجنت (Reagent) حاوی آنتی IgG، آنتی IgM و آنتی IgA قرار گرفته، به واسطه اتصال آنتی‌ژن به آنتی‌بادی تولید کمپلکس ایمنی و ایجاد کدورت در محیط می‌کند. میزان کدورت تولید شده متناسب با مقدار ایمونوگلوبولین‌های موجود در سرم است. دستگاه با استفاده از استانداردهای با غلظت‌های متفاوت کدورت تولید شده را به صورت غلظت کمی محاسبه می‌کند.

طبق نظر شرکت سازنده، کیت به کار رفته در این مطالعه دارای حساسیت ۱۰۰ درصد و اختصاصیت ۹۵ درصد می‌باشد. برای مقایسه تفاوت میانگین‌ها از تست آنالیز واریانس یک طرفه و نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ (version 16, SPSS Inc., Chicago, IL) استفاده گردید. در این مطالعه $\alpha = 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در گروه OLP زخمی، ۱۳ نفر از بیماران مذکر و ۱۲ نفر از آن‌ها مؤنث بودند؛ در گروه OLP غیر زخمی ۱۱ نفر از بیماران مذکر و ۱۴ نفرشان مؤنث بودند و گروه شاهد شامل ۱۲ نفر مذکر و ۱۳ نفر مؤنث بود.

از نظر توزیع جنسیتی، تفاوت آماری معنی‌داری بین این سه گروه وجود نداشت ($p \text{ value} = 0/58$). متوسط سن افراد مورد مطالعه در گروه OLP زخمی برابر با $40 \pm 11/5$ سال، در گروه OLP غیر زخمی برابر 40 ± 9 سال و در گروه شاهد سالم برابر با ۳۷ سال بود. از نظر اختلاف سنی هم بین این سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد ($p \text{ value} = 0/44$).

نتایج به دست آمده از بررسی ایمونوگلوبولین سرمی در سه گروه مورد مطالعه در جدول ۱ مشاهده می‌شود.

بر طبق جدول ۱ و نتایج به دست آمده از آنالیز واریانس یک طرفه ($F = 95/24$ و $p \text{ value} < 0/001$) نتیجه گرفته می‌شود که سطح IgG سرم در بین سه گروه مورد مطالعه متفاوت است، به طوری که میزان آن در گروه بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی زخمی بیشتر از دو گروه دیگر می‌باشد ($p \text{ value} < 0/05$). بر طبق اطلاعات مشابه، مشاهده می‌شود که میزان IgM و IgA در بین این سه گروه تفاوت معنی‌داری

پلان انجام بیوپسی ضروری می‌باشد، بعد از انجام بیوپسی تشخیص لیکن پلان قطعی گردید. بعد از گرفتن شرح حال و معاینات لازم، تکمیل پرسش‌نامه اولیه و انجام بیوپسی (در موارد لازم)، تست تعیین میزان سرمی (IgG, IgM, IgA) برای بیماران درخواست شد.

به منظور به دست آوردن اطلاعات لازم بیماران در دو گروه قرار گرفتند.

۱- گروه لیکن پلان غیر زخمی، که دارای اجزای سفید رتیکولر یا پاپول‌های سفید رنگ مجزا بودند.

۲- گروه لیکن پلان زخمی، که در آن‌ها تغییرات زخمی غالب بودند.

معیارهای ورود عبارت بودند از ابتلا به لیکن پلان دهانی بر اساس نمای بالینی یا بالینی-پاتولوژیک، سن ابتلا بین ۱۸ تا ۶۰ سال و تمایل به شرکت در مطالعه با تکمیل فرم رضایت‌نامه.

معیارهای خروج شامل وجود تاریخچه‌ای از عفونت، مصرف داروهایی که می‌تواند باعث ایجاد واکنش‌های لیکنوئید دهانی شود، مصرف کورتون و بیماران دارای بیماری‌های خودایمنی بود. این معیارها برای تمامی افراد گروه مورد و شاهد در نظر گرفته شد.

پنی‌سیلین، طلا و سولفونامیدها جزء داروهایی هستند که می‌توانند باعث ایجاد واکنش لیکنوئید دارویی شوند در افراد مصرف کننده این داروها، اگر واکنش لیکنوئیدی به صورت یک طرفه ایجاد شده باشد واکنش از نوع دارویی در نظر گرفته می‌شد و بیمار از مطالعه خارج گردید [۳]. در این بیماران ضایعات لیکنوئیدی دارویی و تماسی بر اساس تاریخچه مصرف دارو، نمای بالینی، ارتباط با آمالگام مجاور تشخیص داده شدند که در صورت وجود هر کدام از این شرایط بیمار از مطالعه خارج گردید.

افراد مورد مطالعه در سه گروه قرار داده شدند که گروه اول شامل ۲۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی زخمی، گروه دوم شامل ۲۵ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی غیر زخمی و گروه سوم شامل ۲۵ نفر فرد سالم به عنوان گروه شاهد بود.

تعیین میزان سرمی ایمونوگلوبولین‌ها

در این مطالعه از دستگاه اتوآنالیز Abbot-alcion ساخت کشور آمریکا و مواد مصرفی کیت‌های شرکت پارس آزموون جهت سنجش ایمونوگلوبولین‌های سرمی استفاده شد.

از نظر آماری ندارد ($p \text{ value} > 0/05$).

بعد از انجام آنالیز واریانس یک طرفه و مشخص شدن وجود تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه، جهت بررسی این‌که دقیقاً بین کدام دو گروه تفاوت معنی‌دار وجود دارد از آزمون تعقیبی LSD (Least significant difference) استفاده گردید که نتایج آن در جدول ۲ ذکر گردیده است. طبق اطلاعات موجود در جدول ۲ مشاهده می‌شود که میانگین IgG در گروه زخمی با دو گروه غیر زخمی و سالم

تفاوت معنی‌دار دارد.

بحث

لیکن پلان یک بیماری پوستی- مخاطی مزمن است که اتیولوژی ناشناخته‌ای دارد. این بیماری اغلب مخاط دهان را هم درگیر می‌سازد. فاکتورهای اتیولوژیک متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده‌اند که یکی از آن‌ها رخ دادن تغییراتی در مکانیسم‌های ایمنی بیمار می‌باشد [۱۹].

جدول ۱. مقایسه میزان (IgG, IgM, IgA) سرم در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	ایمونوگلوبولین	میانگین \pm انحراف معیار	حداکثر - حداقل	فاصله اطمینان ۹۵ درصد
لیکن پلان زخمی	IgA	$1/41 \pm 0/38$	$0/80 - 2/51$	($1/25$ و $1/57$)
	IgM	$1/64 \pm 0/63$	$0/74 - 2/90$	($1/38$ و $1/90$)
	IgG	$14/10 \pm 1/76$	$10/00 - 15/80$	($13/37$ و $14/83$)
لیکن پلان غیر زخمی	IgA	$1/52 \pm 0/65$	$0/54 - 2/97$	($1/25$ و $1/79$)
	IgM	$1/53 \pm 0/55$	$0/53 - 2/67$	($1/30$ و $1/76$)
	IgG	$9/79 \pm 1/67$	$7/43 - 12/99$	($9/09$ و $10/49$)
گروه شاهد سالم	IgA	$1/53 \pm 0/47$	$0/82 - 2/60$	($1/33$ و $1/73$)
	IgM	$1/84 \pm 0/50$	$1/052 - 2/63$	($1/64$ و $2/04$)
	IgG	$8/48 \pm 0/95$	$6/84 - 10/00$	($8/09$ و $8/87$)

IgM: Immunoglobulin M

IgA: Immunoglobulin A

IgG: Immunoglobulin G

جدول ۲. نتایج آزمون تعقیبی LSD در خصوص مقایسه گروه‌های تحت بررسی

متغیر	زوج گروه‌های تحت بررسی	تفاوت میانگین	مقدار آماره LSD	p value
IgA	(زخمی و غیر زخمی)	$0/11$	$0/28$	$0/945$
	(زخمی و سالم)	$0/012$	$0/28$	$0/773$
	(غیر زخمی و سالم)	$0/01$	$0/28$	$0/815$
IgM	(زخمی و غیر زخمی)	$0/11$	$0/32$	$0/308$
	(زخمی و سالم)	$0/2$	$0/32$	$0/173$
	(غیر زخمی و سالم)	$0/31$	$0/32$	$0/061$
IgG	(زخمی و غیر زخمی)	$4/31^*$	$0/84$	$< 0/001$
	(زخمی و سالم)	$5/62^*$	$0/84$	$< 0/001$
	(غیر زخمی و سالم)	$0/56$	$0/84$	$0/074$

IgM: Immunoglobulin M
IgG: Immunoglobulin G

IgA: Immunoglobulin A
LSD: Least significant difference

*: نشان دهنده وجود تفاوت معنی‌دار می‌باشد

داشت اما تفاوت معنی‌داری در سطوح IgA و IgM سرمی وجود نداشت، وی بیان کرد که این امر ممکن است در نتیجه تولید مداوم آنتی‌ژن‌های محلول اتوژنوس باشد.

Rabinovich و همکاران [۳۰] هم در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که سطح IgG سرم در بیماران مبتلا به لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم افزایش معنی‌داری دارد و این طور بیان نمودند که نقش ایمنی هومورال در پاتوژنز لیکن پلان شاید ثانویه به واکنش‌های با واسطه سلولی برعلیه کراتینوسیت‌های لایه بازال می‌باشد.

Gandolfo و همکاران [۱۰] گزارش کردند در بیماران مبتلا به لیکن پلان آتروفیک-اروزیو در مقایسه با بیماران مبتلا به لیکن پلان نوع رتیکولر، سطح میانگین IgG سرم افزایش می‌یابد که تأیید کننده نقش سیستم ایمنی هومورال در پاتوژنز لیکن پلان می‌باشد.

Griffith و همکاران [۲۸] پیشنهاد کردند سطح افزایش یافته IgG ممکن است منعکس کننده عفونت ثانویه دهانی در اثر زخمی شدن مخاط باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Khan و همکاران [۲۱] صورت گرفت سطح سرمی تمامی ایمونوگلوبولین‌ها در بیماران مبتلا به لیکن پلان نسبت به گروه شاهد پایین‌تر بود. در مطالعه Albanidou-Farmaki و همکاران [۲۲] سطوح سرمی IgG و IgM در بیماران مبتلا به لیکن پلان نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت اما سطوح سرمی IgA در این بیماران نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. طبق گزارش Mahood [۳۱] در بیماران مبتلا به لیکن پلان نسبت به افراد سالم، IgG و IgM سرم افزایش داشت که از نظر آماری معنی‌دار بودند اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

Sklavounou و همکاران [۳۲] کاهش IgA و افزایش IgG را گزارش نموده‌اند آن‌ها معتقدند افزایش IgG نشان دهنده این مطلب است که بیماری لیکن پلان نوعی اختلال ایمنی بوده که همراه با سنتز یا متابولیسم ایمونوگلوبولین‌های مذکور است.

مطالعه‌ای که توسط غلیانی و همکاران [۳۳] در ایران صورت گرفت نیز نشانگر عدم اختلاف معنی‌دار آماری در

محققین متعددی به بررسی نقش میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی در پاتوژنز و روند کلینیکی ضایعات دهانی این بیماری پرداخته‌اند. نتایج به دست آمده از این تحقیقات، متفاوت و برخی از موارد کاملاً متناقض بوده است [۲۵-۱۹].

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه میانگین سطح سرمی IgG در بیماران گروه زخمی نسبت به گروه غیر زخمی و گروه شاهد بالاتر است که از نظر آماری هم معنی‌دار می‌باشد اما میانگین سطح IgA و IgM بین این سه گروه با همدیگر تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

با توجه به این که در این مطالعه میزان IgG سرم فقط در گروه زخمی تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد نشان می‌دهد و تفاوت گروه غیر زخمی با گروه شاهد معنی‌دار نیست، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که شاید افزایش میزان IgG با یک یا چند مورد از علل زیر رخ داده است.

ابتدا به طور ثانویه واکنش‌های آنتی‌ژنی با واسطه سلولی و واکنش‌های سمیت سلولی ممکن است سیستم هومورال را تحت تأثیر قرار داده و سپس باعث افزایش سطح IgG سرم شوند [۲۶]. سپس نقش فیزیولوژیک IgG و زیرگروه‌های آن در لیکن پلان به خوبی شناخته نشده است، اساساً چنین حدس زده می‌شود که IgG به خصوص IgG₄ بتواند به عنوان یک آنتی‌بادی پاتوژنیک در بافت‌ها عمل کند و میزان آن در بافت‌های درماتوزهای مشابه مانند پمفیگوس و لگاریس، بولوز پمفیگوئید، پمفیگوئید غشای مخاطی افزایش می‌یابد [۲۷].

Modre و همکاران [۲۷] با انجام مطالعه‌ای چنین بیان نموده‌اند که تغییراتی که در زیرگروه‌های IgG اتفاق می‌افتد ممکن است منعکس کننده فعالیت‌هایی مانند فاز حاد در مقابل مرحله پسرفت (Remission) باشد. همان طوری که در بیماران پمفیگوئید بولوز در خلال مراحل پیشرفت بیماری شیفت از IgG₁ به IgG₄ اتفاق می‌افتد [۲۷]. همچنین افزایش IgG سرمی به دلیل عفونت ثانویه ضایعات زخمی و یا وجود آلرژی‌ها و عفونت‌های قارچی می‌باشد و این افزایش با اتیولوژی بیماری لیکن پلان مرتبط نیست. به طوری که عدم تفاوت معنی‌دار سایر ایمونوگلوبولین نیز شاید بیانگر این نکته باشد [۲۸].

Lundstrom [۲۹] به این نتیجه رسید که میانگین IgG سرمی در بیماران لیکن پلان در مقایسه با افراد سالم افزایش

یکسان‌سازی نشده‌اند. همه این عوامل می‌توانند توجیه کننده اختلاف نتایج مطالعات مختلف باشند لازم به ذکر است در مورد بررسی دقیق علت مغایرت باید پژوهش‌های بیشتری صورت گیرد. محدودیت‌های انجام مطالعه شامل عدم کنترل عفونت ثانویه ضایعات دهانی لیکن پلان به طور کامل و واقعی بود. پیشنهاد می‌شود مطالعه دیگری به منظور بررسی سطح ایمونوگلوبولین‌های سرمی در بیماران لیکن پلان دهانی قبل از درمان و مقایسه آن با مقادیر به دست آمده از این بیماران بعد از یک دوره درمان سیستمیک یا موضعی صورت پذیرد. همچنین جهت روشن‌تر شدن نقش IgG در انواع مختلف لیکن پلان زیر گروه‌های مختلف IgG به طور جداگانه بررسی شوند و نیز می‌توان جهت بررسی اثر عفونت ثانویه، پژوهش دیگری جهت بررسی آلودگی میکروبی ضایعات لیکن پلان طرح‌ریزی نمود.

نتیجه‌گیری

در مبتلایان به لیکن پلان دهانی زخمی میزان IgG بیشتر از انواع غیر زخمی و گروه شاهد می‌باشد. مقادیر سرمی IgA و IgM تفاوتی در انواع زخمی، غیر زخمی و افراد سالم نشان نداد. در صورتی که با انجام تحقیقات و مطالعات وسیع‌تری با تعداد نمونه‌های بیشتر این نتایج تأیید شوند می‌توان از آن در جهت شناسایی اتیولوژی لیکن پلان و در نتیجه درمان آن استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

از حمایت‌های معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در تصویب این طرح با کد ۵۶/۱۷۵۷ و پرداخت هزینه‌های آن قدردانی می‌شود.

مقادیر ایمونوگلوبولین‌ها بوده است. ایشان چنین نتیجه گرفتند که اختلال در ایمنی هومورال نقشی در اتیولوژی و پاتوژنز بیماری نداشت بلکه با توجه به اتفاق نظر عمومی و مشاهده واقعیت حضور لنفوسیت‌های T در کلیه نمونه‌های بیوپسی شده ایمنی با واسطه سلولی در پاتوژنز بیماری دخالت دارد شاید عوامل آنتی‌ژن داخلی یا خارجی ناشناخته سبب این نوع پاسخ ایمنی می‌شوند. باید در نظر داشت که برخورد همه افراد نسبت به عوامل آنتی‌ژنی تقریباً به یک صورت است اما ایجاد بیماری خاص در بیمار، وابسته به سیستم آنتی‌ژن اختصاصی همان فرد یا به عبارتی سیستم HLA (Human leukocyte antigen) می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد با دخالت یک عامل آنتی‌ژنی و در یک زمینه ژنتیکی مساعد یک پاسخ ایمنی از نوع Cell mediated Immunity موجب تظاهرات بالینی بیماری لیکن پلان می‌شود که می‌توان آن را به عنوان یک فرضیه در نظر داشت.

در مورد توجیه علت اختلاف نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر با مطالعات اشاره شده در بالا باید توجه داشت، لیکن پلان یک بیماری است که با وجود شیوع زیاد هنوز اتیولوژی کاملاً شناخته شده برای آن مطرح نشده است. به نظر می‌رسد عوامل نژادی، جغرافیایی و محیطی در پیدایش بیماری مؤثر باشند، جامعه آماری مورد بررسی در پژوهش حاضر از نظر سه مورد یاد شده (نژادی، جغرافیایی، محیطی) با جامعه آماری مطالعات ذکر شده با نتایج مغایر، متفاوت می‌باشد. علاوه بر این نحوه انتخاب نمونه، تعداد نمونه‌های انتخابی، عفونت‌های آندمیک شایع و حتی نوع عادات غذایی مرسوم در مطالعات فوق با مطالعه حاضر یکسان نیستند.

در ضمن، عوامل مداخله‌گر سن، جنس، نوع لیکن پلان (زخمی و غیر زخمی) در این مطالعه با پژوهش‌های ذکر شده

References

1. Damm DD, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013. p. 782.
2. Breathnach S, Black MM. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Burns T, Breathnach S, Griffiths C, editors. Rook's textbook of dermatology. 7th ed. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd; 2004. p. 1-9.
3. Bhattacharyya I, Choen OM, Sol Silverman JR. Red and white lesions of the oral mucosa. In: Greenberg M, Glick M, Ship JA, editors. Burket's oral medicine. 11th ed. New Jersey, NJ: BC Decker Inc; 2008. p. 77-107.
4. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2009. p. 131-50.
5. Sun A, Wu YC, Liang LC, Kwan HW. Serum immunoglobulins, complements and circulating immune complexes in oral lichen planus. Zhonghua Min Guo Wei Sheng Wu Ji Mian Yi Xue Za Zhi 1986; 19(1): 46-51.

6. Ingafou M, Lodi G, Olsen I, Porter SR. Oral lichen planus is not associated with IgG circulating antibodies to epithelial antigens. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84(2): 175-8.
7. Femiano F, Cozzolino F, Gaeta GM, De LP, Perfetto B, Baroni A. Recent advances on the pathogenesis of oral lichen planus (OLP). The adhesion molecules. *Minerva Stomatol* 1999; 48(4): 151-9.
8. Gandara BK, Izutsu KT, Truelove EL, Mandel ID, Sommers EE, Ensign WY. Sialochemistry of whole, parotid, and labial minor gland saliva in patients with oral lichen planus. *J Dent Res* 1987; 66(11): 1619-22.
9. Toto PD, Nadimi HT. An immunohistochemical study of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63(1): 60-7.
10. Gandolfo S, Carrozzo M, Carbone M, Broccoletti R, Cascio G. Humoral immunological parameters in Italian patients with oral lichen planus. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1994; 37(3): 71-7.
11. Aalberse RC, Schuurman J. IgG4 breaking the rules. *Immunology* 2002; 105(1): 9-19.
12. Mihai S, Chiriac MT, Herrero-Gonzalez JE, Goodall M, Jefferis R, Savage CO, et al. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med* 2007; 11(5): 1117-28.
13. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clin Chim Acta* 2009; 408(1-2): 25-8.
14. Outschoorn I, Rowley MJ, Cook AD, Mackay IR. Subclasses of immunoglobulins and autoantibodies in autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66(1): 59-66.
15. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* 2002; 8(6): 282-6.
16. Lozada-Nur F, Miranda C. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 295-300.
17. Crago SS, Kutteh WH, Moro I, Allansmith MR, Radl J, Haaijman JJ, et al. Distribution of IgA1-, IgA2-, and J chain-containing cells in human tissues. *J Immunol* 1984; 132(1): 16-8.
18. Kilian M, Ellegaard B, Mestecky J. Distribution of immunoglobulin isotypes including IgA subclasses in adult, juvenile, and rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1989; 16(3): 179-84.
19. Porter SR, Kirby A, Olsen I, Barrett W. Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83(3): 358-66.
20. Gupta KR, Kumar K, Lal S, Sharma R. Serum immunoglobulin levels in lichen planus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1994; 60(3): 146-8.
21. Khan N, Maheshwari V, Trivedi I, Kalam A. Immunopathology of skin lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2001; 67(5): 234-7.
22. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos A, Kayavis I. Serum IgG subclasses in patients with oral lichen planus. *Balkan Journal of Stomatology* 2005; 9(1): 13-5.
23. Zhao ZZ, Savage NW, Sugerman PB, Walsh LJ. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002; 31(4): 189-95.
24. Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow-up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission, and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60(1): 30-4.
25. Cardozo Pereira AL, Castro Jacques CM, Cabral MG, Cardoso AS, Ramos-e-Silva. Oral lichen planus part II: therapy and malignant transformation. *Skinmed* 2004; 3(1): 19-22.
26. Vucic'evic'-Boras V, Lukac J, Brozovic' S, Alajbeg IZ. Salivary IgA and IgG subclass levels in patients with oral lichen planus - A pilot study. *Acta stomatologica Croatica* 2007; 41(1): 13-22.
27. Modre B, Allen J, Wojnarowska F. Does class switching contribute to remission in bullous pemphigoid? *Acta Derm Venereol* 1999; 79(2): 127-31.
28. Griffith M, Kaufman HS, Silverman S. Studies on oral lichen planus: I. serum immunoglobulins and complement. *J Dent Res* 1974; 53(3): 623-6.
29. Lundstrom IM. Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. *Int J Oral Surg* 1985; 14(3): 259-68.
30. Rabinovich OF, Khanukova LM, Khamidulina KF. The characteristics of the immune status of patients with lichen ruber planus. *Stomatologiya (Mosk)* 1999; 78(5): 20-3.
31. Mahood JM. Serum immunoglobulins in lichen planus. *Br J Dermatol* 1981; 104(2): 207-8.
32. Sklavounou AD, Laskaris G, Angelopoulos AP. Serum immunoglobulins and complement (C'3) in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55(1): 47-51.
33. Ghalayani P. Assessment of serum immunoglobulins in 34 Iranian patients with oral Lichen Planus. *Majallah-I-Dandanpizishki* 1996. 8(1): 72-5.

Comparative evaluation of IgG, IgM and IgA serum levels in patients with lichen planus referring to Tabriz Faculty of Dentistry

Masoumeh Mehdipour, Hosein Eslami*, Ali Taghavi Zenooz, Zohreh Babaloo

Abstract

Introduction: *Lichen planus (LP) is a relatively common chronic dermato-mucosal disease that affects the oral mucosa. The etiology and pathogenesis of LP is not fully understood. Some evidence indicates that humoral immunity may play a part in the development and progression of LP. This study was undertaken to evaluate the serum levels of immunoglobulins (IgG, IgM and IgA) in ulcerative and non-ulcerative OLP and compare them with a control gro.*

Materials and Methods: *In the present study 25 patients with ulcerative OLP, 25 patients with non-ulcerative OLP and 25 healthy individuals as the control group were evaluated. Serum levels of immunoglobulins were determined and one-way ANOVA was employed to compare mean differences, using SPSS 16 ($\alpha = 0.05$).*

Results: *According to one-way ANOVA mean levels of IgG in the ulcerative, non-ulcerative and control groups were 14.10 ± 1.76 , 9.79 ± 1.67 and 8.48 ± 0.95 , respectively, with higher levels of IgG in the ulcerative group compared to non-ulcerative and control groups (p value < 0.001). The mean IgM and IgA levels were not significantly different between the different groups under study (p value > 0.05).*

Conclusion: *Based on the results of the present study, although increased levels of serum IgG were seen in patients with ulcerative lesions, there were no significant differences in serum levels of IgM and IgA between patients with ulcerated and non-ulcerative LP and healthy individuals.*

Key words: *Immunoglobulins, Oral lichen planus, Serum*

Received: 9 Mar, 2013 **Accepted:** 20 May, 2013

Address: Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: Eslamihosein56@yahoo.com

Citation: Mehdipour M, Eslami H, Taghavi Zenooz A, Babaloo Z. **Comparative evaluation of IgG, IgM and IgA serum levels in patients with lichen planus referring to Tabriz Faculty of Dentistry.** J Isfahan Dent Sch 2013; 9(3): 232-41.