

## زخم های دهانی در بیماران در حال شیمی درمانی؛ بررسی خصوصیات بالینی و ارتباط آنها با ویروس هرپس سیمپلکس گونه ی یک

مریم السادات هاشمی پور<sup>\*</sup>، مریم راد<sup>\*</sup>، بهجت کلانتری<sup>\*\*</sup>، محمد احمدی نژاد<sup>\*\*\*</sup>، الهام افشاری پور<sup>\*\*\*\*</sup>،  
مژگان پور حسینعلی<sup>\*\*\*\*\*</sup>، نیره مداحیان<sup>\*\*\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> استادیار گروه تشخیص و بیماری های دهان دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
<sup>\*\*</sup> استادیار گروه خون شناسی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
<sup>\*\*\*</sup> استادیار گروه ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
<sup>\*\*\*\*</sup> دندانپزشک  
<sup>\*\*\*\*\*</sup> کارشناس پرستاری

### چکیده

**بیان مسأله:** بررسی ها نشان می دهند، عفونت هرپس سیمپلکس شایع ترین علت پیدایش زخم های دهانی در بیماران با سرکوب ایمنی در اثر شیمی درمانی و لوسمی است.

**هدف:** هدف از انجام این پژوهش، بررسی ویژگی های بالینی و پیوند میان زخم های دهانی و عفونت ویروس هرپس سیمپلکس در بیماران در حال شیمی درمانی در بیمارستان های کرمان در سال ۱۳۸۶ بود.

**مواد و روش:** در این پژوهش توصیفی مقطعی، ۴۱ بیمار دارای زخم دهانی و در حال شیمی درمانی بررسی شدند. شمار ۲۰ نفر از این بیماران به لوسمی لنفوسیتیک حاد مبتلا بودند. از زخم ها با استفاده از سواب سترون، نمونه ای فراهم و در آزمایشگاه، مراحل انجام واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) انجام گرفت. سرانجام، همه ی داده ها با استفاده از آزمون مجذور کا، آزمون تی و برنامه ی SPSS ۱۳/۵ واکاوی شدند.

**یافته ها:** در این پژوهش ۴۱ بیمار بررسی شدند، که از این شمار، ۳۱ نفر (۷۵/۶ درصد) مرد و ۱۰ نفر (۲۴/۴ درصد) زن بودند. آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز در ۲۸ بیمار (۶۸/۳ درصد) مثبت گزارش گردید. شمار ۳۰ بیمار (۷۳/۲ درصد) در این بررسی دچار زخم های دهانی منفرد و ۱۱ بیمار (۲۶/۸ درصد) از زخم های متعدد رنج می بردند. شایع ترین جای ایجاد زخم در این بیماران، زبان، مخاط گونه و لب گزارش گردید.

**نتیجه گیری:** در بیش از نیمی از موارد، عامل ایجاد زخم های دهانی در بیماران در حال شیمی درمانی، عفونت هرپس سیمپلکس است. بنابراین، می توان برای این بیماران، به صورت پروفیلاکسی درمان های ضد ویروسی انجام داد. برای تشخیص این عفونت، تنها تکیه بر علائم بالینی کافی نبوده و بهتر است از آزمایش های تکمیلی، مانند PCR کمک گرفت.

**واژگان کلیدی:** زخم دهانی، ویروس هرپس سیمپلکس، شیمی درمانی

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۱۰/۵

تاریخ دریافت مقاله: ۸۶/۵/۸

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۱۳۸۶؛ دوره هفتم، شماره چهار؛ صفحه ۱ تا ۱۲

نویسنده ی مسوول مکاتبات: مریم السادات هاشمی پور. کرمان- بلوار جمهوری اسلامی- خیابان شفا- دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان- گروه بیماری های دهان- تلفن: ۰۳۴۱-۲۲۳۱۱۹۶. پست الکترونیک: m\_s\_hashemipour@yahoo.com

## درآمد

هم اکنون، برای درمان بیماران سرطانی از روش های درمانی گوناگون استفاده می شود. هدف تمامی این درمان ها از میان بردن سلول های سرطانی بدون آسیب رساندن به سلول های میزبان است. سه روش اصلی در این زمینه، جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی است. استفاده از شیمی درمانی در گذر سال های زیاد، به مبتلایان به سرطان برای درمان و یا افزایش طول عمر کمک های شایان توجه کرده است، ولی، متأسفانه در کنار همه ی برتری هایی که دارا است، پیامدهایی نیز، به دنبال دارد (۱-۵).

عوارض جانبی شیمی درمانی در ناحیه ی دهانی- صورتی، شامل التهاب، زخم دهانی، افزایش شیوع عفونت های ویروسی، قارچی، باکتریایی و خونریزی است. این عوارض، سبب درد چشمگیر، سوء تغذیه و حتی در مواردی، کاستن اندازه ی شیمی درمانی از سوی پزشک درمانگر می شوند (۶، ۷). معمولاً، زخم های دهانی و التهاب ایجاد شده در این بیماران بین ۳ تا ۱۴ روز پس از درمان آغاز می شود و در بیماران جوان شایع تر از افراد سالمند است (۱، ۶، ۸).

بسیاری بررسی ها نشان می دهند، که عفونت هرپس سیمپلکس، شایع ترین علت پیدایش زخم های دهانی در بیماران با سرکوب ایمنی در اثر شیمی درمانی، لوسمی و بیماری های ضعف دستگاه ایمنی، مانند ایدز بوده و ۳۷ تا ۶۸ درصد از آسیب های مخاطی- دهانی در گروه در حال شیمی درمانی و یا پیوند مغز استخوان ناشی از عفونت هرپس است (۶، ۸-۱۷).

ویروس هرپس سیمپلکس گونه ی یک مسوول بسیاری از این آسیب های دهانی است. هرپس عود کننده، یکی از عوامل مهم ناتوانی و حتی مرگ و میر در بیماران با ضعف دستگاه ایمنی به شمار می آید که نمونه ای از این بیماران، افراد در حال شیمی درمانی است. هرپس در این بیماران به صورت زخم های گسترده (اندازه ی زخم ها در این بیماران گاهی به چندین سانتی متر می رسند) و پیشرونده در پیرامون و

درون دهان و حتی، در جاهای غیر معمول (مخاط غیر کراتینیزه) نمایان شده و مدتی طولانی تر برجا می ماند. گاهی، حتی این ویروس، به عفونت های منتشر و کشنده در این افراد منجر می شود. شیوع عفونت هرپس عودکننده در افراد سالم، ۸ تا ۳۰ درصد گزارش شده است. در صورتی که، شیوع این عفونت در افراد با سرکوب دستگاه ایمنی از ۸۸ تا ۹۵ درصد گزارش شده است (۶، ۸، ۱۲، ۱۳، ۱۸-۲۲).

با بروز عفونت هرپس در بیماران در حال شیمی درمانی، این بیماران، افزون بر مشکلات بیماری خود، باید دردی شدید را نیز، تحمل کنند، که به آنها اجازه ی خوردن و یا نوشیدن نمی دهد و افزون بر این، در صورت تشخیص ندادن و درمان نامناسب، این عارضه در برخی بیماران سبب ورم مری، سینه پهلو، آنسفالیت و بیماری گسترده شده و جان بیمار در خطر خواهد بود (۱۲، ۱۷ و ۲۳).

تاکنون، گزارش ها و بررسی های زیاد مبنی بر میزان بروز عفونت هرپس سیمپلکس در بیماران در حال شیمی درمانی منتشر شده است، که نتایج آنها، بسته به روش تشخیصی عفونت، متفاوت بوده است. هدف این پژوهش، بررسی میزان همراهی عفونت هرپس سیمپلکس در زخم های دهانی ناشی از شیمی درمانی به روش آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز بود.

## مواد و روش

در این بررسی توصیفی- تحلیلی و مقطعی، ۴۱ نفر از بیماران مراجعه کننده به بخش های خون شناسی بیمارستان شهید باهنر و سرطان شناسی اطفال بیمارستان افضل پور از دی ماه ۱۳۸۵ تا خرداد ماه ۱۳۸۶ بررسی شدند، که در حال شیمی درمانی قرار گرفته و دارای زخم بودند (نگاره ی ۱ تا ۳). از این شمار ۳۱ نفر (۷۵/۶ درصد) مرد و ۱۰ نفر (۲۴/۴ درصد) زن بودند. میانگین سنی در بیماران این بررسی، ۲۸/۲۹±۹/۱ سال و دامنه ی سنی ۵ تا ۷۷ سال

آزمایش های کامل خون بیمار ثبت شد. همچنین، ویژگی های بالینی زخم ها چون، شمار، جا، هاله اریتماتوز پیرامون زخم، اندازه (اگر شمار زخم ها بیشتر از یک عدد بود، بزرگ ترین زخم در نظر گرفته شد)، وجود درد و ترشح ثبت شدند. داروهای مورد استفاده در این بیماران، شامل وین کریستین، پردنیزولون، متوتروکسایت، سیکلوفسفامید و دنوربایسین بود.

در پایان، نمونه هایی مثبت انگاشته شدند، که نتیجه ی تست آزمایش واکنش پلیمرز آنها مثبت گزارش گردید. سرانجام، همه ی داده های گردآوری شده در این پژوهش با استفاده از آزمون مجذور کای، آزمون تی و برنامه ی SPSS 13.5 واکاوی شدند. در ضمن، P.value کوچک تر از ۰/۰۵، معنادار انگاشته شد.



**نگاره ی ۱:** ضایعات هرپس لب در بیمار ۱۳ ساله تحت شیمی درمانی



**نگاره ی ۲:** ضایعات هرپس ورمیلیون بوردر لب در بیمار ۲۹ ساله تحت شیمی درمانی

به دست آمد. شمار ۳۳ بیمار در حال درمان با وین کریستین، پردنیزولون، متوتروکسایت و هشت بیمار در حال درمان با وین کریستین، سیکلوفسفامید و دنوربایسین بودند. پیش از فراهم کردن نمونه، روش انجام کار برای بیمار و یا پدر و مادر وی توضیح داده شد و در صورت تمایل و امضای فرم رضایت نامه، نمونه گیری انجام شد. معاینه و گرفتن نمونه به وسیله ی یک نفر از دانشجویان سال آخر دندانپزشکی انجام گرفت، که به وی آموزش لازم به روش نظری و عملی داده شد. بیمارانی به این بررسی وارد شدند، که در روز یک تا بیستم شیمی درمانی بوده و تنها شیمی درمانی را برای درمان دریافت می کردند. همچنین، پس از استفاده از شیمی درمانی به زخم دهانی دچار شده بودند. بیمارانی، که پیش از شیمی درمانی زخم داشته و یا از درمان های ضد ویروسی استفاده می کردند از بررسی کنار گذاشته شدند.

اطلاعات مردم شناختی بیمار، شامل، نام و نام خانوادگی، جنس، سن، گونه ی سرطان، برنامه ی شیمی درمانی، پیشینه ی بیماری های سیستمیک، پیشینه تبخال و... در برگه ی مربوطه وارد گردیدند. پیش از معاینه ی مخاط دهان، به بیمار دهان شویه ی بنزیدامین برای بی حسی و کاهش درد داده شد. همه ی بیماران این بررسی، به صورت روزانه به وسیله ی چراغ قوه و آینه معاینه شده و در صورت ایجاد زخم، با استفاده از کشیدن سواب سترون، نمونه ای فراهم و سواب در درون یک لوله ی آزمایش سترون خالی قرار داده شد و نمونه ها در مدت حداکثر یک ساعت، به آزمایشگاه ژنتیک مولکولی برای انجام مراحل واکنش زنجیره ای پلیمرز فرستاده شدند. در آزمایشگاه، برای یافتن ویروس از این نمونه ها از کیت cat # PR8240C شرکت سینازن و روش واکنش زنجیره ای پلیمرز استفاده شد. بررسی همه ی نمونه ها در آزمایشگاه به وسیله ی فردی انجام گرفت، که از وضعیت بالینی بیماران آگاهی نداشت. در ضمن، همراه با نمونه گیری،



**نگاره‌ی ۳:** درگیری مخاط گونه و زبان به صورت زخم در بیمار ۴۷ ساله تحت شیمی درمانی

### یافته ها

در این بررسی از شمار ۴۱ نفر از بیماران مراجعه کننده دارای زخم دهانی به بخش خون شناسی و سرطان شناسی، آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز و یا به سخنی، وجود ویروس هرپس در ۲۸ بیمار (۶۸/۳ درصد) مثبت گزارش گردید (۲۱ بیمار مرد و ۷ بیمار زن).

گرچه رابطه میان بروز زخم دهانی و سن معنادار گزارش گردید ( $p=0/01$ )، اما گفتنی است، که رابطه ای معنادار میان سن بیماران و این آزمایش مثبت به دست نیامد ( $p=0/74$ ). جدول ۱، نشان دهنده‌ی گروه های سنی بیماران برپایه‌ی جنسیت و نتیجه‌ی آزمایش واکنش پلیمرز است.

شمار ۲۰ نفر از افراد این پژوهش، رژیم شیمی درمانی را به علت لوسمی لنفوسیتیک حاد دریافت می کردند و از این شمار، نتیجه‌ی آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز در ۱۴ نفر (۷۰ درصد) مثبت گزارش گردید. جدول ۲، نشان دهنده‌ی توزیع فراوانی بیماران در حال بررسی بر پایه‌ی گونه‌ی بدخیمی، جنسیت و نتیجه‌ی این آزمایش است. رابطه ای میان گونه‌ی لوسمی و بروز عفونت هرپس وجود نداشت ( $p=0/06$ )، همچنین رابطه‌ی میان گونه‌ی بدخیمی و آزمایش یاد شده معنادار بدست نیامد ( $p=0/07$ ).

شمار ۳۰ بیمار (۷۳/۲ درصد) از بیماران این بررسی دچار زخم های دهانی منفرد و ۱۱ بیمار (۲۶/۸ درصد) از زخم های متعدد رنج می بردند. شایع ترین

جای درگیری و ایجاد زخم در این بیماران زبان، گونه و لب گزارش گردید. جدول ۳، نشان دهنده‌ی جاهای درگیری در این بیماران برپایه‌ی نتیجه‌ی آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز است.

شصت و یک بیمار از درد شکایت داشتند. در ضمن، در بررسی ویژگی های بالینی زخم ها نتایج زیر به دست آمد. هاله‌ی اریتماتوز در ۱۵ بیمار (۳۶/۵ درصد) دچار زخم های دهانی مشاهده گردید. میزان ۸۰/۵ درصد از زخم ها دارای لبه‌ی نامنظم بوده و نیز، تشرح در زخم های ۲۳ بیمار (۵۶/۱ درصد) دیده شد. جداول ۴ و ۵ نشان دهنده‌ی ویژگی های بالینی زخم های دهانی بیماران برپایه‌ی نتیجه‌ی آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز، آزمون های تی (T-test) و مجذور کاست. آسیب های زخمی در بیماران مورد بررسی نیز، دارای نمای بالینی متفاوت بودند. این آسیب ها، به صورت ماکول های اریتماتوز یا زخم های نکروتیک، همانند زخم های آفت ماژور، کاندیدا سودوممبران و ژنژیویت زخمی حاد بودند. افزون بر این، در شماری از بیماران، که این آزمایش در آنها مثبت گزارش گردید، شکل کلاسیک هرپس (زخم های کوچک و خوشه ای در مخاط دهان و وزیکول های متعدد در لب) مشاهده شد.

شمارش نوتروفیل ها در ۳۴ بیمار (۸۲/۹ درصد) در روز نمونه برداری پایین تر از ۵۰۰ عدد در میلی لیتر گزارش گردیده بود. رابطه‌ی میان شمار نوتروفیل ها و بروز زخم دهانی و وجود هرپس در آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز این بیماران معنادار گزارش گردید ( $p=0/02$ ).

بیشتر از نیمی (۷۳/۲ درصد) از زخم های بیماران در روزهای ۲ تا ۱۳ شیمی درمانی ایجاد شده بود. میانگین روز ایجاد زخم ۱۰ روز گزارش گردید. همچنین، آسیب های هرپتیک در ۱۸ نفر (۶۴/۳ درصد) از بیماران در فاصله‌ی روز دوم تا سیزدهم ایجاد شده بود، که این موضوع از نظر آماری معنادار بود ( $p=0/03$ ).

به عنوان شیمی درمانی، شامل وین کریستین، پردنیزولون، متوتروکسایت، سیکلوفسفامید و دنوربایسین بودند. رابطه میان گونه های داروهای مورد استفاده در بیماران این بررسی و آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز مثبت معنادار نبود ( $p=0/14$ ).

شمار ۳۴ (۸۲/۹ درصد) نفر از بیماران این بررسی پیشینه ی عود هرپس را بیان می کردند و پیوند میان پیشینه ی عود هرپس و بروز زخم های دهانی معنادار گزارش گردید ( $p=0/02$ ). شایع ترین داروهای مورد استفاده در این بیماران

جدول ۱: توزیع فراوانی بیماران دارای زخم دهانی برپایه ی گروه های سنی و نتیجه ی آزمون واکنش زنجیره ای پلیمرز

نتیجه ی آزمایش	گروه سنی		۹ تا ۱۰		۱۹ تا ۲۰		۲۹ تا ۳۰		۳۹ تا ۴۰		۴۹ تا ۵۰		۵۹ تا ۶۰		۶۹ تا ۷۰		کل	
	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن		
مثبت	۵	۱	۴	۴	۲	۱	۲	۱	۳	۱	۱	۱	۱	۱	۳	-	۲۱	۷
منفی	۴	۱	-	۱	-	-	-	-	۲	۱	۱	۱	-	-	-	-	۱۰	۳
کل	۹	۲	۴	۵	۴	۱	۲	۱	۵	۲	۲	۲	۱	۱	۳	-	۳۱	۱۰

جدول ۲: توزیع فراوانی بیماران دارای زخم دهانی برپایه ی گونه ی بدخیمی و نتیجه ی آزمون واکنش زنجیره ای پلیمرز

نتیجه ی آزمایش	گونه ی بدخیمی		لوسمی حاد		لوسمی میلو بلاستیک حاد		لنفوم بور کیت		یونگ سارکوما		استئوژنیک سارکوما		سرطان سینه		کل	
	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن	مرد	زن		
مثبت	۱۰	۴	۸	۱	۳	۱	۱	۳	-	-	-	-	۱	-	۲۱	۷
منفی	۵	۱	۳	۱	۱	۱	-	۱	-	-	۱	-	-	-	۱۰	۳
کل	۱۵	۵	۱۱	۲	۴	۲	۲	۴	۱	۲	۲	۱	۱	-	۳۱	۱۰

جدول ۳: توزیع فراوانی بیماران برپایه ی جای ایجاد زخم دهانی و نتیجه ی آزمون واکنش زنجیره ای پلیمرز

نتیجه ی آزمایش	جای درگیری						
	گونه	لب	زبان	کف دهان	کام سخت	کام نرم	لته
مثبت	۷	۸	۱۰	۵	۷	۵	۲
منفی	۳	۲	۴	۱	-	۲	۲

جدول ۴: بررسی شماری از ویژگی های بیماران برپایه ی نتیجه ی آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز (\*  $p < 0.05$  معنادار است).

نتیجه ی آزمون تی	منفی		مثبت		نتیجه ی آزمایش	ویژگی های بیماران
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
۰/۷۴	۵/۸	۲۶/۷	۴/۱۱	۲۹/۰۳		سن (سال)
۰/۰۲	۱۶۹/۶	۷۴۵/۴	۴۸/۲	۴۱۳/۲		شمار نوتروفیل ها*
۰/۰۴	۳۴	۱۲۰۹/۲	۲۳/۳	۸۱۵/۸		شمار لکوسیت ها*
۰/۰۳	۲۰	۸۲	۳۵	۱۰/۵		ابعاد زخم (میلی متر) *
۰/۹	۰/۶۵	۱/۴	۱/۲	۱/۴۲		شمار زخم
۰/۰۳	۲/۷	۶/۱	۱/۷	۳/۸		روز ایجاد زخم *

جدول ۵: بررسی تعدادی از خصوصیات بیماران برپایه ی نتیجه ی آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز و آزمون مجذور کا (\*  $P < 0.05$  معنی دار است)

نتیجه ی آزمون	منفی		مثبت		نتیجه ی آزمایش	ویژگی های بیماران
	درصد	شمار	درصد	شمار		
۰/۷	۲۱/۹	۹	۵۱/۲	۲۱	منفرد	شمار زخم
	۹/۷	۴	۱۷/۱	۷	متعدد	
	۱۲/۲	۵	۱۴/۶	۶	۵ تا ۱۰	
۰/۰۴	۹/۷	۴	۲۹/۲	۱۲	۱۵ تا ۱۰	ابعاد زخم* (میلی متر)
	۹/۷	۴	۲۴/۴	۱۰	۲۰ تا ۱۵	
	۱۴/۶	۶	۵۸/۵	۲۴	۵۰۰ تا ۲۰۰	
۰/۰۱۳	۴/۹	۲	۴/۹	۲	۵۰۰ تا ۱۰۰	شمار نوتروفیل ها*
	۱۲/۲	۵	۴/۹	۲	>۱۰۰۰	
	۱۹/۴	۸	۳۶/۶	۱۵	۱۰۰۰ تا ۵۰۰	
۰/۰۳۲	۷/۳	۳	۱۷/۱	۷	۱۵۰۰ تا ۱۰۰۰	شمار لنفوسیت ها*
	۴/۹	۲	۱۴/۶	۶	>۱۵۰۰	
	۷/۳	۳	۲۹/۲	۱۲	بلی	
۰/۲۲	۲۴/۴	۱۰	۳۹	۱۶	خیر	هاله اریتماتوز
	۱۴/۶	۶	۴۱/۵	۱۷	بلی	
۰/۳۸	۱۷/۱	۷	۲۶/۸	۱۱	خیر	ترشح
	۲/۴	۱	۱۲/۲	۵	منظم	
۰/۰۳	۲۹/۲	۱۲	۵۳/۶	۲۳	نا منظم	لبه ی زخم*
	۱۷/۱	۷	۴۳/۹	۱۸	بلی	
۰/۵۲	۱۴/۶	۶	۲۴/۴	۱۰	خیر	درد
	۲۴/۴	۱۰	۵۱/۲	۲۱	مرد	
۰/۱۸	۷/۳	۳	۱۷/۱	۷	زن	جنس
	۲۴/۴	۱۰	۵۶/۱	۲۳	لوکمی	
۰/۰۷	۷/۳	۳	۱۲/۲	۵	غیر لوکمی	گونه ی بدخیمی
	۱۴/۶	۶	۳۴/۲	۱۴	ALL	
۰/۶	۹/۷	۴	۲۱/۹	۹	AML	گونه ی لوکمی

## بحث

تا چندی پیش توجهی چندان به عفونت های ویروسی در بیماران در حال شیمی درمانی نمی شد. عفونت های ویروسی در این بیماران بیشتر دارای یک نمای بالینی غیرعادی است و به اشتباه تشخیص داده می شوند (۲۵، ۲۶). استفاده از آزمایش های اختصاصی و با حساسیت بالا نشان داد، که عفونت های دهانی با سرچشمه ی ویروسی به صورت متعدد در بیمارانی دیده می شوند، که از بدخیمی رنج می برند. به ویژه، این پدیده در بیماران با بدخیمی های خونی شایع تر است (۲۶، ۲۷ و ۲۸). شماری بررسی ها نشان دادند، که میزان شیوع عفونت های ویروسی در ناحیه ی دهانی - صورتی میان ۵۰ تا ۹۰ درصد است (۲۹ و ۳۰) و عفونت هرپس سیمپلکس، به عنوان شایع ترین علت پیدایش زخم های دهانی در بیماران با سرکوب ایمنی در اثر شیمی درمانی و لوسمی شناخته شده است (۸، ۱۷).

در ضمن، شیوع عفونت هرپس عودکننده در افراد سالم ۸ تا ۳۰ درصد گزارش شده است. در صورتی که، شیوع این عفونت در افراد ایمنوساپرس از ۸۸ تا ۹۵ درصد است. این بررسی ها نیز، نشان داده اند، که عفونت دهانی ایجاد شده به وسیله ی این ویروس ها می تواند بسیار جدی باشد (۸، ۱۲-۱۳).

میزان ۶۸/۳ درصد از بیماران مورد بررسی در این پژوهش، به ضایعات دهانی ناشی از عفونت هرپس دچار شده بودند و این نشانه ی این موضوع است، که ویروس هرپس سیمپلکس شایع ترین علت ایجاد آسیب های دهانی در این گروه از بیماران بوده است.

بررسی های انجام شده از سوی ژوریک (Djuric) و همکارانش نیز، نشان داد، که میزان بروز عفونت هرپس در بیماران در حال شیمی درمانی، ۸۷/۵ درصد است (۳۱). همچنین، در بررسی های انجام شده به وسیله ی مونتگومری (Montgomery) و همکاران، بارت (Barrett) و همکاران، برگمن (Bergmann) و همکاران، کارگا (Carrega) و همکاران، آقاحسینی و حیدری، سپولودا (Sepulveda) و همکاران، جوادزاده و همکاران،

ردینگ (Redding) و ماک کاترتی (McCarthy) و همکاران نیز، شیوع هرپس سیمپلکس در بیماران در حال شیمی درمانی بین ۲۱ تا ۶۱ درصد گزارش شده است (۷، ۹، ۱۱، ۱۳، ۱۴، ۲۱، ۲۳، ۲۹ و ۳۲). اختلاف در شیوع این عفونت می تواند ناشی از تفاوت در آزمایش های انجام شده برای مشخص کردن این ویروس باشد.

شمار و اندازه ی آسیب ها نیز، در بیماران دچار ضعف ایمنی با بیماران سالم متفاوت است. هرپس در این بیماران به صورت زخم های گسترده و پیشرونده در پیرامون و درون دهان و حتی، در جاهای غیرمعمول (مخاط غیرکراتینیزه) نمایان شده و مدتی بیشتر برجا می ماند. همچنین، زخم ها در این بیماران گاهی به چندین سانتی متر می رسند، در حالی که، در افراد سالم، به صورت خوشه ای از زخم های کوچک در یک منطقه ی دهان ایجاد می شود (۶، ۸، ۱۰، ۱۳، ۱۸، ۲۰، ۲۲ و ۲۳).

گاهی حتی، این ویروس به عفونت های منتشر و کشنده، همچون آماس مری، سینه پهلوی، آنسفالیت و بیماری گسترده منجر شده و جان بیمار را در خطر قرار می دهد (۸، ۱۲، ۱۴ و ۲۳).

این بررسی نیز، نشان داد، که جایگاه بروز هرپس در این بیماران تنها به نواحی معمول، مانند کام سخت و یا لثه محدود نبوده و امکان درگیری دیگر نواحی، چون، زبان، گونه و حتی کف دهان وجود دارد، که همانند با نتایج بررسی های انجام شده به وسیله ی دیگر پژوهشگران است (۹، ۱۶، ۳۳ و ۳۴).

شماری از پژوهشگران بر این باور هستند، که شماری زیادی از عفونت ها در اثر دوباره فعال شدن ویروس مخفی در بدن میزبان ایجاد می شوند (۲۹ و ۳۵). نتایج بررسی ژوریک (Djuric) و همکاران نیز، نشان داد، که در ۷۵ درصد موارد از عفونت ها در اثر دوباره فعال شدن ویروس بوده است (۳۱).

با توجه به این که در بررسی کنونی نیز، پیشینه ی تبخال در ۳۴ بیمار دارای زخم دهانی وجود داشت، می توان نتیجه گرفت، که عفونت هرپس مزمن در این

باید توجه داشت، که وجود ویروس در زخم نمی تواند تنها عامل ایجاد کننده زخم به دنبال ویروس باشد، بلکه این همراهی می تواند تصادفی و یا روی هم افتادگی هم زمان باشد. پس، می توان تنها ادعا کرد که، ویروس های هرپس بر روی زخم های دهانی بیشتر دیده می شوند.

همان گونه که پیش تر گفته شد، اثر سمیت سلولی داروها بر روی اپیتلیوم مخاط دهان نیز، به آسیب این مخاط و فراهم شدن زمینه برای فعالیت دوباره ویروس منجر می شود. مشاهدات بالینی مبنی بر افزایش عود هرپس در اثر تب، ضربه و نور خورشید، این فرضیه را تا اندازه ای زیاد تایید می کند<sup>(۳۲)</sup>.

در این بررسی ۵۶ درصد بیماران در این بررسی از درد شکایت داشتند. در ضمن، در بررسی ویژگی های بالینی زخم ها، هاله اریتماتوز در ۱۵ بیمار (۳۶/۵ درصد) دچار زخم های دهانی مشاهده گردید. میزان ۸۰/۵ درصد از زخم ها دارای لبه نامنظم بوده و نیز ترشح در زخم های ۲۳ بیمار (۵۶ درصد) مشاهده گردید، که تقریباً همانند بررسی های انجام شده به وسیله سپولودا (Sepulveda) و همکاران است<sup>(۹)</sup>.

باید در نظر داشت، که برخی انواع بدخیمی ها مستعدتر به عفونت های ویروسی هستند. برخی بررسی های نشان می دهند، که عفونت های ویروسی در بیمارانی با بدخیمی های خونی، مانند لوکمی حاد، شایع تر از دیگر بدخیمی هاست. بارت (Barrett) و همکاران نشان دادند، که ۴۰ درصد از بیماران با لوکمی حاد در طی دوره درمان خود به زخم های دهانی ناشی از عفونت هرپس دچار می شوند<sup>(۳۳)</sup> و در بررسی های اپشتاین (Epstein) این میزان در حدود ۶۴ درصد است<sup>(۳۶)</sup>. در بررسی انجام شده به وسیله ی ژوریک (Djuric) و همکاران<sup>(۳۱)</sup> نیز، این میزان به ۸۰ درصد رسیده است، که نتایج بررسی کنونی تقریباً همانند با این بررسی است. درصد بالاتر موارد گزارش شده در این دو بررسی می تواند از این موضوع ناشی باشد، که از آزمایش حساس تر، مانند آزمایش واکنش

بیماران به احتمال زیاد گونه ای عفونت عودکننده است. این یافته همانند بررسی های مونتهگومری (Montgomery) و همکاران، کوهن (Cohen) و همکاران و جوادزاده و همکاران است<sup>(۱۱، ۱۶ و ۳۲)</sup>.

در بررسی کنونی، آسیب های دهانی در ۸۲/۹ درصد از موارد در زمانی ایجاد شده بودند، که شمارش نوتروفیل بیماران کمتر از ۵۰۰ عدد در میلی متر مکعب خون گزارش شده بود، که این نتایج همانند با کارهای انجام شده به وسیله سپولودا (Sepulveda) و همکاران و جوادزاده و همکاران است<sup>(۹ و ۳۲)</sup>. همچنین، بررسی انجام شده به وسیله اپشتاین (Epstein) و همکاران نشان داد، که احتمال ایجاد آسیب های دهانی هرپس با کاهش شمار نوتروفیل ها به کمتر از ۱۰۰۰ در میکرولیتر، به گونه ای چشمگیر افزایش می یابد<sup>(۳۶)</sup>. چنین به نظر می رسد، که لکوپنی و یا به سخنی، نوتروپنی شدید به ویروس هرپس سیمپلکس فرصت داده تا دوباره این ویروس فعال شده و آسیب های دهانی را ایجاد کند<sup>(۳۷)</sup>.

نتایج به دست آمده از این بررسی نشان داد، که آسیب های دهانی هرپس معمولاً در روز دوم تا سیزدهم شیمی درمانی رخ داده بودند. دیگر بررسی ها نیز، نشان دهنده این موضوع هستند، که معمولاً زخم های دهانی و التهاب ایجاد شده در این بیماران از ۳ تا ۱۴ روز پس از درمان آغاز می شود<sup>(۸ و ۶، ۱)</sup>. برخی پژوهشگران باور دارند، که مصرف داروهای سیتوتوکسیک، به طور مستقیم بر روی مخاط دهان اثر می گذارد و به زخم های ناشی از شیمی درمانی منجر می شود<sup>(۳۴)</sup>.

آتروفی و موکوزیت دهان در اثر شیمی درمانی نیز، از ۷ تا ۱۴ روز پس از آغاز درمان پدیدار می شود. پیشرفت هایی که در زمینه ی ویروس شناسی انجام گرفته، نشان می دهند، که بخش بزرگ آسیب هایی که در هفته ی دوم و سوم شیمی درمانی در دهان بیماران به وجود می آید، به وسیله ویروس هرپس سیمپلکس ایجاد می شود.



زود آغاز گردد. با استفاده از این آزمایش (PCR) می‌توان حتی مقادیر اندک از ژنوم ویروس را در زمانی کوتاه مشخص کرده و این کار می‌تواند در سیر دوره بیماری این بیماران و زمان زندگی آنها بسیار مهم باشد.

#### پیشنهادها

از محدودیت‌های این بررسی همکاری نکردن شماری از بیماران به علت ضعف و ناتوانی شدید ناشی از درمان‌های شیمی‌درمانی برای برداشت نمونه و نیز گزارش نکردن زخم‌های دهانی از سوی آنها بود. در این زمینه، پیشنهاد می‌شود که کتابچه‌هایی در زمینه آگاه‌سازی بیماران درباره اهمیت زیاد درمان زخم‌های دهانی فراهم و در اختیار بیمار و یا همراهان ایشان گذاشته شود.

#### سپاسگزاری

این پژوهش در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان با شماره ی ۸۵/۲۱ تصویب شده و با پشتیبانی مالی و معنوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شده است. به این وسیله، مراتب سپاسگزاری از این معاونت اعلام می‌گردد. در ضمن، از همه‌ی کارکنان بخش خون شناسی و سرطان شناسی بیمارستان‌های شهید باهنر و افضل‌پور و بیماران این بخش‌ها مراتب سپاسگزاری به عمل می‌آید، که در همه‌ی مراحل انجام این بررسی صمیمانه همکاری نمودند.

زنجیره ای پلیمرز استفاده شده است. گفتنی است، که این آزمایش دارای برتری‌هایی، همچون حساسیت و دقت بسیار بالا (در حدود ۹۹ درصد) و پاسخ زود بوده و امروزه، به عنوان بهترین و معتبرترین آزمایش برای مشخص کردن ویروس‌های خانواده‌ی هرپس پیشنهاد می‌شود<sup>(۳۸)</sup>.

گفتنی است که، زخم‌های ایجاد شده در دهان بیمارانی، که آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز آنها منفی گزارش شده، می‌تواند ناشی از عفونت کاندیدا، زخم مخاط ناشی از شیمی‌درمانی، زخم‌های تروماتیک، عفونت‌های باکتریایی و یا دیگر عفونت‌های ویروسی، مانند سایتمگالو ویروس باشند<sup>(۹)</sup>.

#### نتیجه گیری

نتایج این بررسی نشان داد، که در بیشتر از نیمی از موارد، عامل ایجاد زخم‌های دهانی در بیماران در حال شیمی‌درمانی عفونت هرپس است. بنابراین، باید برای این بیماران به صورت پروفیلاکسی درمان‌های ضد ویروسی انجام گرفته تا از ایجاد زخم در شماری فزون از بیماران کاسته شود. همچنین، از آنجا که، این بیماران دارای ضعف دستگاه ایمنی هستند و بروز عفونت‌های ویروسی در آنها می‌تواند سبب پخش ویروس و حتی به مرگ منجر شود، باید تشخیص عفونت‌ها در این بیماران تنها با تکیه بر علائم بالینی نبوده و برای تشخیص آسیب‌های دهانی از روش‌های حساس، اختصاصی و سریع آزمایشگاهی، مانند آزمایش واکنش زنجیره ای پلیمرز کمک گرفته شود تا درمان



#### References

1. Little JW, Falace DA, Miller CS, Nelson L, editors. Dental management of the medically compromised patient. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 387-416.
۲. عشقیار نصرت الله، باطبی ماندانا. بررسی شیوع عوارض دهانی در بیماران تحت شیمی‌درمانی کانسر در بیمارستان امام خمینی. مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران ۱۳۸۰؛ سال ۱۴، شماره ۲: صفحات ۳۲ تا ۳۷.

۳. فتحیه علیرضا، صفایی مرتضی. بررسی اثر شیمی درمانی بر فلور دهان کودکان مبتلا به لوسمی. مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران ۱۳۸۲؛ سال ۲۰: شماره ۳: صفحات ۳۳۶ تا ۳۴۳.
4. Childers NK, Stinnett EA, Wheler P, Wright JT, Castleberry RP, Dasanayake AP. Oral complications in children with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 41-47.
5. Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, editors. *Davidson's Principles and practice of medicine*. 8th ed. UK: Churchill Livingstone; 2000. p. 1056-1061.
6. Edward A. A brief overview of the oral complications in pediatric oncology patients and suggested management strategies. *J Dent Child* 1998; 62: 468-473.
7. Mc Carthy GM, Skilling JR. Orofacial complications of chemotherapy for breast cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 172-178.
8. Russell TM, Heymann HO, Swift EY. Investigation of Xerostomia in patients with Rheumatoid Arthritis. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 733-739.
9. Sepulveda E, Brethauer U, Rojas J, Fernandez E, Le fort P. Oral ulcers in children undergoing chemotherapy: clinical characteristics and their relation with herpes simplex virus type I and *Candida Albicans*. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10: 1-8
10. Plevova P. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: a review. *Oral Oncol* 1999; 35: 453-470.
11. Montgomery MT, Redding SW, Le Maistre CF. The incidence of oral herpes simplex virus infection type I in patients undergoing cancer chemotherapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 238-242.
12. Mc Carthy GM, Awde JD, Ghandi H, Vincent M, Kocha WI. Risk factors associated with mucositis in cancer patients receiving 5-fluoroucil. *Oral Oncol* 1998; 34: 484-490.
۱۳. آقاحسینی فرزانه، حیدری سراج نیلوفر. بررسی بالینی عفونت های ویروسی دهان بعد از شیمی درمانی در مبتلایان به بدخیمی های خونی و بدخیمی خونی و لنفاوی. مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران ۱۳۷۵؛ سال ۹، شماره ۴ و ۳: صفحات ۵ تا ۱۵.
14. Bergman OJ, Mogensen SC, Ellegaard J. Herpes simplex virus type I and intraoral ulcers in immuno-compromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 184-190.
15. Cathomas R, Pelosi E, Smart J, Murray N, Simmonds P. Herpes encephalitis as a complication of adjuvant chemotherapy treatment for breast cancer. *Clin Oncol* 2005; 17: 292-293.
16. Cohen SG, Greenberg MS. Chronic oral herpes simplex virus infection type I in immuno compromised patients. *Oral Med Oral Surg Pathol* 1985; 59: 465-471.
17. Tilliss TS, McDowell JD. Differential Diagnosis: is it Herpes or Aphthous? *J Contemp Dent Pract* 2002; 3: 1-15.
18. Sepulveda E, Brethauer Meier U, Jiménez Moraga M, Morales Figueroa R, Rojas Castro J, Le Fort, Canales P. Herpes simplex virus type I detection in oral mucosa lesions in patients undergoing oncologic therapy. *J Oral Med* 2003; 8: 329-333.

19. Kubesova H, Penka M, Kral Z. Herpes simplex infection type I as possible etiology for febrile neutropenia and mucositis patient's treatment for hematological malignancies. *Acta Med Aus* 1998; 25: 57-60.
۲۰. تهیدست اکراد زهرا. بررسی میزان شیوع علائم دهانی در بیماران لوسمیگ در دو بیمارستان تهران. *مجله دندانپزشکی دانشگاه تهران* ۱۳۷۸؛ سال ۹، شماره ۳ و ۴: صفحات ۴۱ تا ۵۰.
21. Carrega G, Castagnola E, Canessa A, Argenta P, Haupt R, Dini G, Garaventa A. Herpes simplex virus type I and oral mucositis in children with cancer. *Sup Care Cancer* 1994; 2: 266-270.
22. Greenburg M, Glick M, editors. *Burket's Oral Medicine*. 9th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2003. p. 61, 75-76.
23. Barrett AP. A long prospective clinical study of oral complications during conventional chemotherapy for acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 313-316.
24. Birek C, Patterson B, Maximiw WC, Minden MD. EBV and HSV infections in patient who had undergone bone marrow transplantation: oral manifestations and diagnosis by in situ nucleic acid hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 612-617.
25. Sonis S, Kunz A. Impact of improved dental services on the frequency of oral complications of cancer therapy for patients with non-head-and-neck malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 19-22.
26. Epstein JB. Oral complications of cancer chemotherapy: etiology, recognition and management. *Can J Oncol* 1992; 2: 83-95.
27. Epstein JB, Ransier A, Sherlock CH, Spinelli JJ, Reece D. Acyclovir prophylaxis of oral herpes virus type I during bone marrow transplantation. *Eur J Cancer* 1996; 32: 158-162.
28. Redding SW, Montgomery MT. Acyclovir prophylaxis for oral herpes simplex virus infection type I in patients with bone marrow transplants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 680-683.
29. Redding SW. Role of herpes simplex virus type I reactivation in chemotherapy-induced oral mucositis. *NCI Monogr* 1990; 9: 103-105.
30. Wirth K, Fetscher S, Neumann-Haefelin D, Herget GW, Lübbert M. Lethal systemic herpes simplex virus type I infection during chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Hematol* 1999; 104: 197-198.
31. Djuric M, Pavlica D, Jankovic L, Milasin J, Jovanovic T. Presence of herpes simplex virus type I on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J* 2007; 52: 28-31.
۳۲. جوادزاده عباس، خواجه کرم الدینی مهرانگیز، احمدی فریدون، چمنی گلی. بررسی موارد بروز عفونت ویروس هرپس سیمپلکس در مبتلایان به لوسمی در بخش خون شناسی - انکولوژی بیمارستان امام رضا مشهد. *مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد* ۱۳۸۲؛ سال ۲۶، شماره ۴-۳: صفحات ۱۳۳ تا ۱۳۸.
33. Woo SB, Lee SF. Oral recrudescence herpes simplex virus infection type I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 83: 239-243.

34. Greenburg MS. Herpes virus infections. *Dent Clin North Am* 1996; 40: 359-368.
35. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, Meyers JD, Truelove EL. Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection type I after allogenic bone marrow transplantation: Analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 286-293.
36. Epstein JB, Sherlock C, Page JL, Spinelli J, Phillips G. Clinical study of herpes simplex virus infection in leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70: 38-43.
37. Greenburg MS, Friedman BA, Cohen DL. A comparative study of herpes simplex infection type I in renal transplant and leukemia patients. *J Infect Dis* 1987; 156: 280-287.
38. Victória JM, Guimarães AL, da Silva LM, Kalapothakis E, Gomez RS. Polymerase chain reaction for identification of herpes simplex virus (HSV-1), cytomegalovirus (CMV) and human herpes virus-type 6 (HHV-6) in oral swabs. *Microbiol Res* 2005; 160: 61-65.