

بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی در بیماران مبتلا به عفونت با ویروس هپاتیت C و عوامل موثر بر آن

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۲/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۵/۲۹

چکیده

زمینه و هدف: عفونت هپاتیت C نه تنها باعث بیماری‌های مزمن کبدی بلکه تظاهرات خارج کبدی مانند کرایوگلوبولینمی و لیکن پلان دهانی نیز می‌گردد. لیکن پلان نیز درماتوز شایع پوستی مخاطی است که به دلیل سیر مزمن و احتمال بروز تغییرات بدخیمی کشف و درمان آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی در بیماران آلوده به ویروس هپاتیت C انجام شد. **روش بررسی:** تحقیق از نوع توصیفی-مقطعی روی ۱۵۰ بیمار آلوده به ویروس هپاتیت C مراجعه‌کننده به بخش کبد، گوارش و عفونی بیمارستان امام خمینی و سازمان انتقال خون تهران در طی سال‌های ۱۳۸۴ و ۸۵ انجام شد. نمونه‌گیری به روش sequential صورت پذیرفت. **یافته‌ها:** از ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C در این مطالعه ۸۸/۷٪ (۱۳۳ نفر) مرد و ۱۱/۳٪ (۱۷ نفر) زن بودند. میانگین سنی بیماران تحت مطالعه ۳۹/۲ (±۱۱/۴) سال بود. در شش بیمار (۴٪) ضایعات لیکن پلان در دهان مشاهده شد که همه موارد از نوع کراتوتیک بود. شایع‌ترین محل ضایعه مخاط باکال و ضایعه در ۶۶/۷٪ یک‌طرفه بود. ارتباطی بین متغیرهای زمینه‌ای و مستقل از جمله سن، بیماری زمینه‌ای، مصرف سیگار، ایتروفرون و ژنوتیپ ویروس با بروز لیکن پلان وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** با توجه به فراوانی بالاتر لیکن پلان دهانی در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در این مطالعه (۴٪) نسبت به جمعیت نرمال، باید به لیکن پلان دهانی به عنوان یکی از تظاهرات خارج کبدی هپاتیت C توجه بیشتری نمود.

کلمات کلیدی: هپاتیت C، لیکن پلان دهانی، اختلالات پوستی - مخاطی

ماندانا خطیبی^۱

زهرا احمدی‌نژاد^{۲*}

محسن نصیری طوسی^۳

بشیر حاجی بیگی^۴

حامد زاهدی^۵

- ۱- گروه بیماری‌های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی
- ۲- گروه بیماری‌های عفونی، بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۳- گروه کبد و گوارش، بیمارستان امام‌خمنینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
- ۴- پزشک عمومی، سازمان انتقال خون
- ۵- دندانپزشک

*نویسنده مسئول، تهران، بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش عفونی تلفن: ۶۶۵۸۱۵۹۸
email: ahmadiz@tums.ac.ir

مقدمه

ویروس هپاتیت C (Hepatitis C Virus (HCV یکی از عواملی است که باعث بیماری‌های مزمن کبدی و کارسینوم هپاتوسلولار می‌شود و مدت‌هاست که ارتباط این بیماری با لیکن پلان دهانی مطرح است.^۱ در سال‌های اخیر علوم پزشکی شاهد افزایش میزان گسترش ویروس هپاتیت C در جامعه، به‌خصوص در کشورهای در حال توسعه بوده است، طبق آمار بیان شده در سایت رسمی WHO برآورد می‌شود که در حدود ۱۷۰ میلیون نفر به عفونت هپاتیت C مزمن مبتلا باشند و در حدود سه الی چهار میلیون نفر نیز هر ساله به این عفونت مبتلا می‌گردند.^{۲،۳} عفونت با ویروس هپاتیت C نه تنها باعث بیماری‌های کبدی بلکه تظاهرات خارج کبدی شامل: کرایوگلوبولینمی، گلوبولونفریت مامبرانوس، زخم‌های قرنیه‌ای مورن، سندرم شوگرن، لیکن پلان و آرتریت روماتوئید می‌گردد.^۴

لیکن پلان نیز درماتوز نسبتاً شایعی است که روی پوست و مخاط هر دو ظاهر می‌شود.^۵ ضایعات پوستی به‌صورت پاپول‌های تخت بنفش رنگ یا پوسته‌های نسبتاً پایدار است که روی سطح بدن ایجاد می‌شود.^۵ و به‌طور متوسط در ۵۰٪ از بیماران همراه با ضایعات پوستی ضایعه دهانی و در ۲۳٪ از بیماران تنها ضایعه دهانی دیده می‌شود.^۶ در اکثر موارد لیکن پلان دهانی به‌صورت ضایعه سفید دیده می‌شود، نوع اروزیو و بولوز این بیماری به‌صورت زخم‌های مخاطی متعدد و مزمن ظاهر می‌گردد و به‌علت همراه بودن با درد و سوزش و داشتن پتانسیل پیش بدخیمی تشخیص و درمان بموقع آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.^۶ لیکن پلان به‌صورت حاد یا مزمن در خانم‌ها بیشتر از آقایان بروز می‌کند و اکثر افراد مبتلا سنی بالای ۴۰ سال دارند.^۶ شیوع لیکن پلان دهانی در سطح جامعه ۰/۱ تا ۲/۲٪ می‌باشد،^۵ در حالی که بر اساس مطالعات انجام شده در افراد آلوده به

کراتوتیک دیگر و ضایعات پاپولر، شبیه پلاک (plaque like)، آتروفیک، اروزو که غالباً همراه ضایعات رتیکولر ایجاد می‌شود بود، به طوری که این ضایعات به عنوان یک عامل ضروری در تشخیص‌های کلینیکی موارد مشکوک به لیکن پلان مورد توجه قرار گرفت.^۴ به منظور تأیید تشخیص، بیماران دارای ضایعه دهانی در بخش بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی آزاد اسلامی مورد معاینه مجدد قرار گرفتند. متغیرهای مورد بررسی در این تحقیق شامل این موارد بودند: سن، جنس، مصرف سیگار (مبنای سیگاری، غیر سیگاری مرجع شماره ۱۱ بود)، مصرف سایر انواع دخانیات، مصرف الکل (مبنای مصرف الکل رفرنس شماره ۱۲ بود)، فشار خون، دیابت، پیوند عضو، مصرف اینترفرون، سایر بیماری‌های زمینه‌ای (قلبی، ریوی و...)، سایر انواع هپاتیت (جز هپاتیت C)، انتقال خون، آلرژی، مصرف دارو جز داروهای درمانی هپاتیت C (منظور از مصرف دارو غیر از داروهای درمانی هپاتیت C، مصرف هرگونه دارویی به مدت بیش از دو هفته و طی شش ماه اخیر بوده است)، ژنوتیپ HCV، لیکن پلان دهانی، نوع، محل بروز و انتشار لیکن پلان دهانی. پس از جمع‌آوری اطلاعات، آماره‌های توصیفی و نیز تاثیر متغیرهای اشاره شده در قسمت قبل بر بروز لیکن پلان دهانی با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ و آزمون χ^2 مورد آنالیز و قضاوت آماری قرار گرفت. مقادیر $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از میان ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C، ۸۸/۲٪ (۱۳۳ نفر) مرد و ۱۱/۸٪ (۱۷ نفر) زن بودند، میانگین سنی گروه مورد مطالعه در این تحقیق $39/2 \pm 11/4$ بود. از بین این افراد شش نفر (۴٪) مبتلا به لیکن پلان دهانی بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی $27/7 \pm 2/9$ بود. تمام موارد لیکن پلان دهانی در مردان مشاهده شد. نوع ضایعه در همه موارد کراتوتیک تشخیص داده شد. شایع‌ترین

ویروس هپاتیت C احتمال بروز این بیماری بالاتر است.^{۶-۹} در صورت تأیید این یافته شاید بتوان لیکن پلان دهانی را اندیکاسیونی برای انجام تست‌های سرولوژیک عفونت HCV خواند. اگرچه در آمارهای موجود تناقض‌هایی در خصوص همراهی لیکن پلان دهانی و هپاتیت C وجود دارد.^{۷-۱۱} این مطالعه با هدف بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه مقطعی (Cross sectional) در فاصله زمانی آذر ماه ۱۳۸۴ تا تیرماه ۱۳۸۵ انجام شد. تعداد ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C مراجعه‌کننده به درمانگاه یا بستری در بخش‌های عفونی و گوارش بیمارستان امام‌خمینی که یکی از بزرگترین بیمارستان‌های دانشگاهی شهر تهران و ایران است، و نیز درمانگاه وابسته به سازمان انتقال خون ایران وارد مطالعه شدند. شرط ورود بیماران به مطالعه تست HCV-RNA (PCR) و Anti-HCV Ab (ELISA) مثبت بود. بیماران مبتلا به عفونت HIV/AIDS، به دلیل تنوع ضایعات دهانی از مطالعه خارج شدند. پس از توضیح اهداف مطالعه، از کلیه بیماران برای انجام معاینه و تکمیل پرسشنامه، به صورت شفاهی رضایت گرفته می‌شد. اطلاعات بیماران محرمانه نگهداری شد و هیچ‌گونه هزینه‌ای به آنها تحمیل نشد و اختلالی در روند درمان بیماران ایجاد نشد. پس از بررسی پرونده پزشکی و تکمیل فرم اطلاعاتی، تمام افراد جامعه مورد مطالعه با کمک آبسلانگ یا آینه یک‌بار مصرف دندانپزشکی در زیر نور چراغ قوه (برای مشاهده بهتر نمای مخاط دهان) مورد معاینه قرار گرفتند. مخاط گونه، عمق وستیبول، ریج آلوئولر، سطح پیشتی و شکمی زبان، لبه‌های خارجی (بوردرهای لترال) زبان، کف دهان، کام نرم و کام سخت، سطح داخلی لب‌های بالا و پایین و لثه به منظور کشف بیماری لیکن پلان دهانی بررسی شدند. معیار تشخیص لیکن پلان دهانی حضور خطوط و یکپه‌ها به تنهایی همراه با ضایعات سفید

جدول ۱: توزیع لیکن پلان دهانی به تفکیک ژنوتیپ ویروس در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C

ژنوتیپ	لیکن پلان دهانی	عدم لیکن پلان دهانی	جمع	p*
Ia	۵ (۸۳/۳)	۹۷ (۶۷/۴)	۱۰۲ (۶۸)	۰/۶۱۵
IIIa	۱ (۱۶/۷)	۳۰ (۲۰/۸)	۳۱ (۲۰/۷)	
Ib	۰ (۰)	۱۷ (۱۱/۸)	۱۷ (۱۱/۳)	
مجموع	۶ (۱۰۰)	۱۴۴ (۱۰۰)	۱۵۰ (۱۰۰)	

*آزمون χ^2 ، $p < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

مورد مطالعه می‌باشد. این موضوع خود، به این علت است که در جامعه ایرانی مردان بیشتر در معرض ریسک فاکتورهای ابتلا به هپاتیت C قرار دارند. در تحقیق حاضر متوسط سنی بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی کمتر از بیماران بدون ضایعه دهانی بود. همچنین میانگین سنی بیماران تحت مطالعه نیز در مقایسه با سایر مطالعات پایین‌تر بود.^{۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۵} این تفاوت نیز احتمالاً به علت این است که اکثریت جامعه مورد مطالعه ما را معتادان تزریقی (که غالباً جوان هستند) تشکیل می‌دادند. ^{۱۲} protzer در سال ۱۹۹۳ برای اولین بار به نقش اینترفرون در تشدید تظاهرات دهانی لیکن پلان اشاره کرد. اما در مطالعه Lodi در ایتالیا و Bagen در اسپانیا ارتباط معنی‌داری میان مصرف اینترفرون و لیکن پلان دهانی یافت نشد.^{۱۱، ۹} در مطالعه ما نیز ارتباط معنی‌داری میان مصرف اینترفرون و بروز لیکن پلان دهانی در بیماران مبتلا به هپاتیت C مشاهده نشد. در برخی مطالعات تاثیر عفونت همزمان با ویروس هپاتیت C و B مورد بررسی قرار گرفته است. دکتر فرزانه آقاحسینی در سال ۱۳۸۰ در مطالعه خود بر روی ۵۰۰ بیمار، ارتباط معنی‌داری میان لیکن پلان دهانی و هپاتیت B و C نیافت، ولی از ۲۳ بیمار سیروتیک، دو نفر مبتلا به لیکن پلان دهانی بودند، و از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری میان این دو بیماری وجود داشت.^{۱۱} در مطالعه ما نیز ارتباط معنی‌داری میان عفونت هم‌زمان هپاتیت B و C و بروز لیکن پلان دهانی یافت نشد. Carrozzo و Lodi در سال ۱۹۹۹ به بررسی نقش عفونت همزمان هپاتیت C و G در بروز لیکن پلان دهانی پرداختند و نشان دادند عفونت همزمان هپاتیت C و G احتمال بروز لیکن پلان دهانی را افزایش نمی‌دهد.^{۸، ۹} در سال ۱۳۸۳ دکتر آرش عزیزی و همکاران در بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به هپاتیت B ارتباط معنی‌داری بین هپاتیت B و لیکن پلان دهانی نیافتند.^{۱۳} در مطالعه ما نیز ارتباط معنی‌داری میان عفونت هم‌زمان هپاتیت B و C و بروز لیکن پلان دهانی یافت نشد. در تحقیق Lodi شایع‌ترین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در بین بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی 1b گزارش گردید.^۹ در حالی‌که در مطالعه ما شایع‌ترین ژنوتیپ در بین بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی به ترتیب 1a و 3a بود. علت این اختلاف می‌تواند تنوع ژنتیکی ویروس در مناطق مختلف باشد به این ترتیب که ژنوتیپ ویروسی 1b در اروپا شایع‌تر است در حالی‌که مطالعات گذشته شایع‌ترین ژنوتیپ‌های ویروسی در ایران را 1a و 3a به ترتیب با

محل بروز ضایعه، مخاط باکال، پنج مورد (۸۳/۳٪) و ریج آلوتولر در یک مورد بود. ضایعات در ۳۳/۳٪ به صورت دو طرفه و ۶۶/۷٪ به صورت یک‌طرفه دیده شد. در این مطالعه ارتباطی میان فراوانی لیکن پلان دهانی با بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف دارو غیر از داروهای درمانی هپاتیت C، فشارخون، دیابت، سایر انواع هپاتیت، مصرف سیگار و مصرف اینترفرون یافت نشد. ($p > 0.05$) همچنین بین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در بیماران تحت مطالعه و بروز لیکن پلان دهانی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱).

بحث

در این مطالعه به بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی در ۱۵۰ بیمار آلوده به ویروس هپاتیت و تاثیر عوامل مختلف بر بروز آن پرداختیم. بر اساس نتایج مطالعه حاضر شیوع لیکن پلان دهانی در مبتلایان به هپاتیت C (۴٪) نسبت به جمعیت عادی (۲/۲-۰/۱٪) بالاتر می‌باشد.^۴ نتایج حاصل از این مطالعه با مطالعات Bagen و همکارانش^{۱۱} در سال ۱۹۹۸ قابل مقایسه است. در آن مطالعه فراوانی لیکن پلان دهانی در ۵۰۵ بیمار مبتلا به هپاتیت C، ۳/۳۶٪ گزارش شده و آن را شایع‌ترین ضایعه در این افراد دانستند. در مطالعه دیگری که توسط دکتر مریم ربیعی و همکاران بر روی ۶۳ بیمار مبتلا به هپاتیت C انجام گرفت، فراوانی لیکن پلان دهانی در افراد مبتلا به هپاتیت C بیشتر از جامعه عادی (۴/۷٪) گزارش شد.^۷ در تحقیق ما تمام موارد لیکن پلان دهانی از نوع کراتوتیک و رتیکولر و در اکثر موارد (۸۳/۳٪) در مخاط گونه دیده شدند، این یافته‌ها با سایر مطالعات هم‌خوانی دارد. به طوری‌که در مطالعه دکتر مریم ربیعی و همکارانش نیز تمام موارد ضایعه نمای کراتوتیک و رتیکولر داشتند. شایع‌ترین محل بروز ضایعه نیز در مخاط گونه و لب پائین گزارش شد.^۷ در بررسی Lodi در ایتالیا در سال ۱۹۹۹ نیز شایع‌ترین نوع لیکن پلان به صورت کراتوتیک و رتیکولر و شایع‌ترین محل بروز ضایعه نیز در مخاط گونه و به صورت دو طرفه گزارش شده است.^۹ لیکن پلان دهانی در اکثر موارد در دهه پنجم زندگی و اغلب در زنان دیده می‌شود.^۶ در مطالعه Bagen نیز از ۱۰۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی ۷۶ نفر زن و ۲۶ نفر مرد و متوسط سنی آنها ۵۸/۹ گزارش گردید.^{۱۱} در تحقیق ما تمام موارد لیکن پلان دهانی در مردان گزارش شد. این امر احتمالاً به علت بیشتر بودن تعداد مردان در جمعیت

یافته‌ها با یکدیگر ممکن گردد و نتایج قابلیت تعمیم‌پذیری بیشتری یابد. همچنین طراحی مطالعه‌ای جهت جستجوی فراوانی آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی پیشنهاد می‌شود. چنین بررسی می‌تواند همراه با نتیجه مطالعه حاضر و سایر بررسی‌های مشابه، نتیجه‌گیری در خصوص یافتن ارتباط بین این دو بیماری و نیز در مبتلایان به لیکن پلان دهانی اندیکاسیون انجام تست‌های سرولوژیک هپاتیت C را آسان‌تر کند.

References

- Little W, Falace A, Miller S, Rhodus I. Medically compromised patient liver diseases. 5th ed. St. Louis: Mosby; 1997.
- Khin P Myo A, Khin M. Prevalence of hepatitis C in healthy population and patient with liver complement in Myanmar Regional health forum, WHO South-East Asia, serial online, October 2004, volume 6, number 1; available from: [<http://www.who.com/hepatitisc/mediacenter/factsheetn164oct2004>].
- Alavian S, Mirmomen S, Lankarani K, Adibi P. Management of hepatitis C infection. *Hepatitis Monthly* 2004; 4: 2-4.
- کافی آبادی صدیقه. روشهای آزمایشگاهی در تشخیص هپاتیت های ویروسی. چاپ اول. تهران: انتشارات زهد با همکاری مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون: ۱۳۸۴.
- Greenberg G, Glick M, Burket S. *Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment*. 10th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker, Inc: 2003.
- Wood NK, Goaz PW. *Differential Diagnosis of Oral Lesions*. 5th ed. St. louis: Mosby: 1997.
- ریبئی مریم. امیری محتشم. شیوع لیکن پلان دهانی در بیماران مبتلا به هپاتیت C در استان گیلان در سال ۱۳۸۰. مجله دانشکده علوم پزشکی شهید بهشتی ۱۳۸۲، سال ۲۱: صفحات ۲۰۰-۱۹۳.
- Carrozzo M, Gandolfo S, Lodi G, Carbone M, Garzino-Demo P, Carbonero C, et al. Oral lichen planus in patients infected or noninfected with hepatitis C virus: the role of autoimmunity. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 16-9.
- Lodi G, Carrozzo M, Harris E. Hepatitis C virus-association oral lichen planus: no Influence from hepatitis G virus co-infection. *J of oral pathol med* 2000; 99:39-42.
- آقا حسینی فرزانه، بیات نیره. شیوع لیکن پلان دهانی در بیماران مبتلا به هپاتیت B و C. مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. سال ۱۳۸۲: دوره ۱۶، شماره ۳: صفحات ۴۵-۳۹.
- Bagen JV, Jose V, Ramon C, Gonzalez I. Primary investigation of the association of oral lichen planus and hepatitis C. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 532-6.
- Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder O. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993; 104: 903-5.
- عزیزی آرش، اسکندری فرشاد. بررسی فراوانی لیکن پلان دهانی در بیماران مبتلا به هپاتیت بی مراجعه کننده به بخش کبد، گوارش بیمارستان شریعتی و بخش عفونی بیمارستان امام خمینی در سال ۱۳۸۳. پایان نامه تحقیقاتی جهت دریافت درجه دکتری، تهران، ۱۳۸۴-۱۳۸۳.

Prevalence of oral lichen planus in HCV infected patients: the effective factors

Abstract

Received: May 18, 2008 Accepted: August 19, 2008

Khatibi M¹
Ahmadinejad Z.^{2*}
Nasiri-Toosi M³
Hajibaygi B.⁴
Zahedipour H.¹

1-Department of Oral Medicine
Diagnosis, IslamicAzad
University, Tehran, Iran

2-Department of Infectious
Diseases, Imam khomeini
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Department of
Gastroentology, Imam
khomeini Hospital, Tehran
University of Medical Sciences,
Tehran, Iran

4- Iran Blood Transfusion
Organization, Tehran, Iran

Background: Hepatitis C is a major cause of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Hepatitis C infection also has extrahepatic manifestations, including cryoglobulinemia and lichen planus. Lichen planus is a relatively common mucocutaneous disorder, and, due to its chronic pattern and increased incidence of malignancy, diagnosis and treatment of this disease are very important. The aim of the present study was to investigate the prevalence of oral lichen planus in HCV-infected patients.

Methods: In this cross sectional– descriptive study, the prevalence of oral lichen planus was evaluated by means of observation, clinical examination, questionnaire and evaluation of the medical records of 150 patients referred to the hepatitis clinic, gastrointestology and infectious disease wards of Imam Khomeini Hospital and the Iran Blood Transfusion Organization, Tehran, Iran. We used a sequential method for sampling. Data were analyzed using statistical software (SPSS ver. 11) and the chi-square test.

Results: From a total 150 patients, 133 were male and 17 female. Six cases (4%) had oral lichen planus. All patients with oral lichen planus were male and the buccal mucosa was the most common site.

Conclusions: According to this study, the prevalence of oral lichen planus in patients afflicted with HCV is higher than in the normal population. We should pay more attention to oral lichen planus as one of the extrahepatic manifestations of hepatitis C.

Keywords: Oral lichen planus, hepatitis C, mucocutaneous disorder

*Corresponding author: Imam
Khomeini Hospital, Khashavarz
Blvd., Tehran., IRAN.
Tel: +98-21-66581598
email: ahmadiz@tums.ac.ir