

بررسی سطح بزاقی اینترفرون گاما در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی

دکتر ماریه هنرمند^{#۱}، دکتر رامین سراوانی^۲، دکتر احمد عرب پور^۳

۱- دانشیار، عضو مرکز تحقیقات بیماری های دهان و دندان، گروه بیمارهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران

۲- دانشیار، عضو مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- دندانپزشک

وصول مقاله: ۹۹/۳/۲۰ اصلاح نهایی: ۹۹/۴/۲۱ پذیرش مقاله: ۹۹/۷/۲۷

Evaluation of salivary interferon gamma levels in patients with geographic tongue

Marieh Honarmand^{#1}, Ramin Saravani², Ahmad Arabpoor³

¹ Associated Professor, Oral and Dental Disease Research Center, Oral Medicine Dept, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Associated Professor, Cellular and Molecular, Research Center, Clinical Biochemistry Dept, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

³ Dentist, Dental School, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Received: JUNE 2020

; Accepted: SEP 2020

Abstract

Background and Aims: Geographic tongue is a common inflammatory disorder of the tongue whose etiology is unknown. In this study, salivary levels of interferon-gamma were measured in persons with geographic tongue.

Materials and Methods: In this case-control study, 30 persons with geographic tongue and 30 healthy individuals who had the conditions to enter the study were evaluated among the patients referred to Zahedan Dental Clinic. The control group was matched for age and sex. In both groups, unstimulated saliva was collected by Spitting at 9 am to 11 am. Salivary interferon Gamma samples were measured using Interferon Gamma Diagnostic Kit (HIFN) and ELISA Reader. According to the Kolmogorov-Smirnov test, the data distribution was normal ($P = 0.198$), data analyzed by statistical software 22 SPSS and using t-test.

Results: The mean age in the group with geographic tongue was 31.3 ± 6.2 years and in the control group the mean age was 30.96 ± 6.46 years. The mean saliva interferon gamma was not significantly different between the persons with geographic tongue (25.73 ± 12.09 pg/ml) and the control (21.52 ± 11.91 pg/ml) group ($p=0.18$).

Conclusion: Saliva interferon gamma was higher in geographic tongue persons than healthy controls, but this difference was not statistically significant.

Key Words: Geographic tongue, Interferon gamma, Saliva

*Corresponding Author: honarmand56@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2021; 17(4): 312-317

خلاصه:

سابقه و هدف: زبان جغرافیایی یک اختلال التهابی شایع زبان است که اتیولوژی آن ناشناخته است. در این مطالعه سطح بزاقی اینترفرون گاما در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی اندازه گیری شد.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد شاهدهی، از بین مراجعه کنندگان به کلینیک دندانپزشکی زاهدان، تعداد ۳۰ بیمار مبتلا به زبان جغرافیایی و ۳۰ فرد سالم که شرایط ورود به مطالعه را داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. گروه کنترل نیز از نظر سن و جنس با گروه مورد مشابه سازی شدند. بزاق غیرتحریکی هر دو گروه در ساعت ۹ تا ۱۱ صبح به روش Spitting جمع آوری گردید. نمونه های جمع آوری شده با استفاده از کیت تشخیصی اینترفرون گاما (HIFN) و دستگاه الیزا ریدر مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به اینکه بر اساس آزمون کولموگروف اسمیرنوف توزیع داده ها نرمال بود ($P=0/198$)، داده ها با استفاده از نرم افزار spss22 و آزمون T مستقل تجزیه تحلیل شد.

یافته‌ها: میانگین سنی در گروه مبتلا به زبان جغرافیایی $31/3 \pm 6/2$ سال بود و در گروه کنترل نیز میانگین سنی $30/96 \pm 6/46$ سال بود. میانگین اینترفرون گاما بزاق در گروه افراد مبتلا به زبان جغرافیایی $25/73 \pm 12/09$ pg/ml و در گروه کنترل $11/91 \pm 21/52$ pg/ml بود. ($P=0/18$)

نتیجه‌گیری: اینترفرون گاما بزاق در بیماران زبان جغرافیایی نسبت به افراد سالم بیشتر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

کلید واژه‌ها: زبان جغرافیایی، اینترفرون گاما، بزاق

مقدمه:

پیش التهابی میباشد. اینترفرون گاما یک سیتوکاین دیمر محلول است که به نام عامل فعال سازی ماکروفاژ هم شناخته می شود این سیتوکاین نقش مهمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی، به ویژه در برابر عفونت ویروسی، باکتری درون سلولی و کنترل تومور دارد. از نظر ایمونولوژیک، اینترفرون گاما فعالیت سلول های کشنده طبیعی (NK)، عملکرد لیزوزومی در ماکروفاژ، چسبندگی سلول های لکوسیتی در طول مهاجرت داخل سلولی را افزایش می دهد. (۵،۴)

در مطالعه ای که توسط dafar و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام شد گزارش شده است که سطح بزاقی فاکتور IL-8 (یک سیتوکین التهابی) در بیماران مستعد به زبان جغرافیایی بالاتر از افراد سالم بود. (۶)

Ghalayani و همکاران در سال ۲۰۱۶، سطح بزاقی اینترلوکین ۸ را در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی بررسی کردند و گزارش نمودند که غلظت بزاقی این سایتوکین های التهابی در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است. (۷)

زبان جغرافیایی یک ضایعه حلقوی است که سطح پشتی و کناره های زبان را درگیر می کند. این ضایعه همچنین با عنوان اریتم مهاجر نیز شناخته می شود. نمای بالینی معمول شامل یک ناحیه دارای حاشیه سفید، زرد یا خاکستری است که کمی برجسته تر از محیط اطراف است. اگرچه زبان جغرافیایی یکی از شایعترین ضایعات دهانی است اما در حقیقت تا کنون علت دقیق آن مشخص نشده است. (۱)

عوامل اتیولوژیک مختلفی در ایجاد زبان جغرافیایی مطرح شده است؛ مانند: فاکتورهای ایمنولوژیک، ژنتیک، آلرژی، استرس اجتماعی، مصرف تنباکو، اختلالات هورمونی و کمبود روی. (۲)

در نمای هیستوپاتولوژی ضایعات زبان جغرافیایی، هیپرپاراکراتوز، اسپونژیوز، آکانتوز و طول شدن رت پگهای اپی تلیالی دیده می شود. علاوه بر این تجمعاتی از نوتروفیلها و لنفوسیتها در لامینا پروپریا دیده می شود. ارتشاح شدید نوتروفیلها مسئول تخریب ناحیه سطحی اپی تلیوم می باشد. (۳)

(INF-gamma) اینترفرون گاما یکی از سیتوکین هایی است که توسط سلول های Th1 ترشح میشود و جز سیتوکین های

مورد همسان شدند. افراد ۹۰ دقیقه قبل از نمونه گیری از خوردن و آشامیدن و مسواک زدن خودداری کردند. بزاق غیرتحریکی تمام افراد گروه مورد و شاهد در ساعت ۹ تا ۱۱ صبح به روش Spitting جمع آوری گردید.^(۹)

بعداز جمع آوری بزاق در لوله آزمایش، درب آن با پارا فیلم بسته و کدگذاری شد و به آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان منتقل گردید. در آزمایشگاه نمونه ها بوسیله سانتریفیوژ با دور rpm 2000-3000 بمدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و محلول رویی جدا سازی و نمونه ها در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد تا زمان اجرای آزمایش نگهداری شدند. تعیین میزان مارکر اینترفرون گاما با استفاده از کیت ELISA شرکت کارمانیا پارس ژن ساخت کشور ایران بر طبق دستور کارخانه انجام شد. میزان حساسیت کیت 3 pg/ml بود. تمامی اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار spss22 و آزمون T مستقل (به دلیل توزیع نرمال داده ها) تجزیه تحلیل شد.

این طرح با کد IR.ZAUMS.REC.1397.307 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان پذیرفته شد.

یافته ها:

در مطالعه حاضر ۳۰ فرد مبتلا به زبان جغرافیایی با میانگین سنی $6/2 \pm 31/3$ سال و ۳۰ فرد سالم با میانگین سنی $6/46 \pm 30/96$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ($p > 0/05$) بررسی فراوانی جنسیت نشان داد که در گروه مبتلا به زبان جغرافیایی ۱۷ زن (۵۶/۷ درصد) و ۱۳ مرد (۴۳/۳ درصد) بود. در گروه کنترل ۱۶ زن (۵۳/۳ درصد) و ۱۴ مرد (۴۶/۷ درصد) بود. ($p > 0/05$) آزمون کولموگروف اسمیرنوف نشان داد که توزیع داده ها بر اساس متغیر اینترفرون گاما نرمال است ($P = 0/198$) از این رو جهت مقایسه این مارکر در دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد. نتایج جدول ۱ نشان می دهد که میانگین اینترفرون گاما بزاق در گروه کنترل $21/52 \pm 11/91$ pg/ml و در گروه افراد مبتلا به به زبان جغرافیایی

Alikhani و همکاران در سال ۲۰۱۴ به بررسی پارامترهای ایمنولوژیک و سایکولوژیک در افراد زبان جغرافیایی پرداختند. آنها بیان نمودند که پارامترهای ایمنولوژیک ($IL-6$, $TNF-\alpha$) در بزاق و سطح اضطراب در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی بیشتر از افراد سالم می باشد.^(۸)

در برخی از مقالاتی که در بالا اشاره شد به ارتباط بین، اختلالات ایمنولوژیک با زبان جغرافیایی اشاره شده است. با توجه به افزایش تعداد لنفوسیت ها و نوتروفیلها در ضایعات زبان جغرافیایی و از طرفی حضور اینترفرون گاما به عنوان یکی از سیتوکین های پیش التهابی در واکنش های ایمنولوژیک و اینکه طبق بررسی پژوهشگر تاکنون هیچ مطالعه ای به بررسی اینترفرون گاما بزاق در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی نپرداخته اند در این مطالعه سطح بزاقی اینترفرون گاما در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی اندازه گیری شد.

مواد و روش ها:

در این مطالعه مورد شاهدهی از افراد مراجعه کننده به کلینیک دندانپزشکی زاهدان در سال ۱۳۹۸، ۳۰ فرد که دارای زبان جغرافیایی بودند و ۳۰ فرد سالم که معیار های ورود به مطالعه را داشتند، وارد مطالعه شدند. حجم نمونه بر اساس فرمول مقایسه میانگین ها ($\beta = 0.1$, $\alpha = 0.01$) ۲۸ نفر تعیین شد که در نهایت ۳۰ نفر وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود شامل موارد زیر بود:

داشتن سن ۲۰-۴۰ سال، عدم سابقه مصرف دخانیات، عدم وجود هر نوع ضایعه دهانی و دندانی بجز زبان جغرافیایی (در گروه بیمار)، عدم وجود بیماری های سیستمیک و یا سابقه مصرف دارو.

قبل از انجام هرگونه درمان دندانپزشکی و پس از اخذ رضایت آگاهانه، نمونه بزاق غیرتحریکی از افراد گرفته شد. تشخیص بالینی زبان جغرافیایی با معاینه دقیق متخصص بیماریهای دهان انجام شد. کسب رضایت آگاهانه و جمع آوری نمونه بر عهده دانشجو بود. گروه کنترل نیز از نظر سن و جنس با گروه

اختلاف معنی داری در اینترفرون گاما بزاق در دو گروه دیده نشد. ($p=0/18$)

جدول ۲ میزان اینترفرون گاما بزاق را به تفکیک جنس نشان می دهد. نتایج آزمون t-test مستقل نشان داد که اختلاف میانگین اینترفرون گاما بزاق در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی و همچنین افراد سالم به تفکیک جنسیت، از لحاظ آماری معنادار نمی باشد. ($p>0/05$)

جدول ۱- مقایسه میزان اینترفرون گاما بزاق در بیماران مبتلا به به زبان جغرافیایی و افراد سالم

تعداد	انحراف معیار \pm میانگین	کمترین	بیشترین
کنترل ۳۰	۲۱/۵۲ \pm ۱۱/۹۱	۲/۴۹	۵۷/۲۶
بیمار ۳۰	۲۵/۷۳ \pm ۱۲/۰۹	۳/۵۳	۵۳/۷۷
P value			۰/۱۸

جدول ۲- مقایسه میزان اینترفرون گاما بزاق بر حسب جنس در دو گروه مورد مطالعه

گروه مورد مطالعه	جنس		p-value
	مرد	زن	
افراد مبتلا به زبان جغرافیایی	انحراف معیار \pm میانگین ۲۱/۵۳ \pm ۱۲/۷۹	انحراف معیار \pm میانگین ۲۸/۹۳ \pm ۱۰/۸۱	۰/۳۷
افراد سالم	انحراف معیار \pm میانگین ۲۳/۷۱ \pm ۱۱/۷۷	انحراف معیار \pm میانگین ۱۹/۶ \pm ۱۲/۰۷	۰/۷۴

بحث:

زبان جغرافیایی یک اختلال التهابی شایع زبان است که اغلب ضمن معاینات معمول مخاط دهان شناسایی می شود. شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت است و برخی شیوع آن را مرتبط با نژاد و جنس و سن می دانند.^(۱۰، ۱۱) عوامل مختلفی نیز در همراهی با این ضایعه ذکر شده است، هرچند علت این بیماری ناشناخته است. زبان جغرافیایی با بیماری های نظیر پسوریازیس پوسچولر، آلرژی، اختلالات هورمونی، دیابت نوجوانان، سندرم رایتز، سندرم داون، کمبودهای تغذیه و لیکن پلان و شرایطی مانند زبان شیاردار دیده شده است.^(۱۲)

در مطالعه حاضر ۳۰ فرد مبتلا به زبان جغرافیایی مورد بررسی قرار گرفتند. بررسی ها نشان داد میانگین اینترفرون گاما بزاق در گروه کنترل (۲۱/۵۲±۱۱/۹۱) و در گروه بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی (۲۵/۷۳±۱۲/۰۹) بود و اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

اینترفرون گاما سایتوکاین اصلی در سلولهای TH1 است و از واسطه های ایمنی و پیش التهابی مهمی است که نقش موثری در فعال سازی ماکروفاژها، التهاب، دفاع میزبان علیه پاتوژن های درون سلولی دارد. این مارکر قادر به تنظیم آسیب های بافتی ناشی از التهاب و تعدیل تمایز سلول های T regulatory و Th1 می باشد.^(۵) ثابت شده است که اینترفرون گاما یک مولکول مهم سیستم ایمنی بدن است که اثرات مهمی بر رشد، بلوغ و عملکرد سیستم ایمنی بدن دارد و افزایش آن در بیماریهای خود ایمنی دیده شده است.^(۱۳) طبق بررسی پژوهشگر مطالعه ای تا کنون به بررسی این مارکر التهابی در زبان جغرافیایی نپرداخته است.

پاره ایی از مطالعات حضور بعضی از سایتوکین ها را در زبان جغرافیایی نشان داده است. در همین راستا Ghalayani و همکاران در سال ۲۰۱۶، در یک مطالعه مورد شاهدهی، سطح بزاقی اینترلوکین ۸ را در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی بررسی کردند و گزارش نمودند که سطح بزاقی اینترلوکین ۱ (p= ۰/۰۰۲) و اینترلوکین ۸ (p= ۰/۰۰۶) در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر

است. آنها بیان کردند که با توجه به همراهی برخی بیماریهای ایمونولوژیک مانند سندرم رایتز با زبان جغرافیایی، افزایش این سایتوکین ها در افراد زبان جغرافیایی دور از انتظار نیست. در این مطالعه مانند مطالعه ما افراد مبتلا به سایر بیماریهای سیستمیک و دهانی که منجر به افزایش سایتوکین های التهابی می شود، از مطالعه حذف شده بودند.^(۵)

Dafar و همکاران در سال ۲۰۱۷ بیان کردند که IL-8 یک واسطه التهابی است، که به پاسخ التهابی حاد موجود در این ضایعه کمک می کند. آنها بیان کردند که وجود نوتروفیلها در ضایعات زبان جغرافیایی ممکن است نقش اصلی IL-8 را به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی در پاتوژنز زبان جغرافیایی نشان دهد. اگر چه آتروفی پاپیلری در زبان جغرافیایی محیط مناسبی را برای رشد باکتری یا قارچ ایجاد می کند که می تواند منجر به القای فرآیندهای التهابی مانند افزایش نوتروفیل ها شود. بنابراین این سایتوکین همچنین ممکن است در اثر قرار گرفتن در معرض میکروارگانیسم های مختلفی که در مخاط بیمار وجود دارد، نیز افزایش یابد.^(۶)

در مطالعه ای که توسط Garsjo در سال ۲۰۲۰ انجام شد، گزارش شده است که میزان IL-8 و calprotectin بزاق در بیماران زبان جغرافیایی بطور معنی داری بیشتر از افراد سالم است و بیان کرده اند که افزایش این مارکرها از این نظریه که زبان جغرافیایی یک بیماری التهابی است و با افزایش فعالیت نوتروفیل ها همراه است، حمایت می کند.^(۱۴) در مطالعه ما نیز افزایش اینترفرون گاما به عنوان یک سایتوکین پیش التهابی در افراد مبتلا به زبان جغرافیایی دیده شد هرچند این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

Picciani و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان داد که واکنش التهابی و حضور آنتی بادی ضد IL-6، IL-17 و IL-23 در نمونه های بافتی در بیماران با زبان جغرافیایی وجود دارد.^(۱۵) Alikhani و همکاران در سال ۲۰۱۴ در یک مطالعه مورد شاهدهی بیان کردند که میزان TNF-a و IL-6 (۰/۰۰۱) (p=) بزاق در گروه افراد با زبان جغرافیایی به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر است. آنها نتیجه گرفتند که

References:

- 1-Honarmand M, Mollashahi LF, Shirzaiy M, Sehhatpour M. Geographic tongue and associated risk factors among Iranian dental patients. *Iranian journal of public health*. 2013;42(2):215-219.
- 2-Huamei Y, Yu Z, Xin Z, Ga L, Qianming C. Research progress on the risk factors of geographic tongue. *West China Journal of Stomatology*. 2015; 33(1): 93-97.
- 3-Tarakji B, Umair A, Babaker Z, SN A, Gazal G, Sarraj F. Relation between psoriasis and geographic tongue. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014;8(11):ZE06-ZE07.
- 4-Malekzadeh H, Robati M, Yousefimanesh H, Boroujerdnia MG, Nadripour R. Salivary Interferon Gamma and Interleukin-4 levels in patients suffering from oral lichen planus. *Cell J*. 2015; 17(3): 554-558.
- 5-Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions. *Journal of leukocyte biology*. 2004;75(2):163-89.
- 6-Dafar A, Bankvall M, Garsjö V, Jontell M, Çevik-Aras H. Salivary levels of interleukin-8 and growth factors are modulated in patients with geographic tongue. *Oral diseases*. 2017;23(6):757-62.
- 7-Ghalayani P AM, Naderi A. Interleukin-1,8 and Psychological Factors in Patients with Benign MigratoryGlossitis. *OHDM*. 2016;15(4):233-6.
- 8-Alikhani M, Khalighinejad N, Ghalaiani P, Khaleghi MA ,Askari E, Gorsky M. Immunologic and psychologic parameters associated with geographic tongue. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2014;118(1):68-71.
- 9-Yamuna P, Muthu P. Methods of collection of saliva—A Review. *Int J Oral Health Dent*. 2017;3(3):149-53.
- 10-Assimakopoulos D, Patrikakos G, Fotika C, Elisaf M. Benign migratory glossitis or geographic tongue: an enigmatic oral lesion. *The American journal of medicine*. 2002;113(9):751-5.
- 11-Dafar A, Çevik-Aras H, Robledo-Sierra J ,Mattsson U, Jontell M. Factors associated with geographic tongue and fissured tongue. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2016;74(3):210-6.
- 12-Khayamzadeh M, Najafi S, Sadrolodabaei P, Vakili F, Fard MJK. Determining iron, zinc and vitamin B12 levels in the saliva and serum of patients with geographic tongue. *JODDD*. 2019; 13(3): 221-226.
- 13-Miller CH, Maher SG, Young HA. Clinical use of interferon- γ . *Ann N Y Acad Sci*. 2009; 1182: 69-79.
- 14-Garsjö V, Dafar A, Jontell M, Çevik-Aras H, Bratel J. Increased levels of calprotectin in the saliva of patients with geographic tongue. *Oral Diseases*. 2020; 26(3): 558-565.
- 15-Picciani BLS, Domingos TA, Teixeira-Souza T, Fausto-Silva AK, Dias EP, Carneiro S. Evaluation of the Th17 pathway in psoriasis and geographic tongue. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019;94(6):677-83.

پارامترهای ایمونولوژیکی و روانشناختی با بروز ضایعه زبان جغرافیایی همراه هستند و ممکن است به عنوان عامل خطر ساز بروز این بیماری مطرح شوند.^(۸)

کلیه مطالعات فوق نشان دهنده حضور سایتوکین های التهابی در بیماران با زبان جغرافیایی است. اما در این مطالعه با وجود اینکه میزان اینترفرون گاما بزاق در گروه بیمار اندکی بیشتر از گروه سالم بود، اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. که شاید علت این تفاوت در معیارهای ورود به مطالعه، نحوه نمونه گیری و شدت ضایعات باشد. همانطور که قبلا هم ذکر شد، هیچ مطالعه ای تا کنون به بررسی میزان اینترفرون گاما در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی نپرداخته بود، بنابراین امکان مقایسه با سایر مطالعات وجود ندارد.

پیشنهاد می شود در مطالعات آینده، بررسی اینترفرون گاما بزاق بر اساس شدت و مدت بیماری با حجم نمونه وسیع تر انجام شود.

نتیجه گیری

علی رغم اینکه اینترفرون گاما بزاق در بیماران زبان جغرافیایی نسبت به افراد سالم بیشتر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه به شماره ۸۸۹۹ می باشد. با تشکر از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که این پژوهش با حمایت مالی این معاونت محترم انجام گرفته است.