بررسی میزان IFN-δ و IL-4 در بزاق مبتلایان به لیکن پلان دهانی

دکتر شیما نفرزاده[#1] دکتر امرالله مصطفی زاده [2] دکتر علی بیژنی[3] دکترمحسن صدیق [4]
۱- استادیار بخش آسیب شناسی دهان، فک و صورت و عضو مرکز تحقیقات مواد دندانی ، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- دانشیار بخش ایمونولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- پزشک عمومی و مشاور آمار، مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیرکودکان امیرکلا
۴- دندانپزشک

خلاصه:

سابقه و هدف: گزارشات متفاوتی در رابطه با تغییرات سطح بزاقی اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما در بیماران مبتلا به لیکن پلان وجود دارد اما همواره پاتوژنز این بیماری مورد سوال است. هدف از این مطالعه ارزیابی سطح بزاقی این نشانگر، در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد- شاهدی بزاق ۸۴ نمونه شامل ۳۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و ۵۴ فرد سالم که ضایعه مخاطی نداشتند بررسی شد. نمونه‌های بزاقی جهت ارزیابی میزان اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما به روش الایزا بررسی شدند و یافته‌ها با آزمون Mann-U-Whitney و آزمون‌های همبستگی پیرسون و اسپیرمن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میزان اینترفرون گاما در مبتلایان به لیکن پلان دهانی و افراد سالم به ترتیب، (۴/۳±۴/۴۸) و (۲/۷±۳/۵۴) و میزان اینترلوکین ۴ به ترتیب (۱۱/۰۷±۳/۲۸) و (۶/۳±۲/۸۶) بود. (P =۰/۸) و (P =۰/۰۶) و تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده نشد. متغیرهای فوق در لیکن پلان رتیکولر و اروزیو نیز تفاوت معنی داری نداشت. (P =۰/۲)

نتیجه گیری: به نظر می رسد تغییرات اینترفرون گاما و اینترلوکین ۴ بزاقی نقشی در پاتولوژی لیکن پلان دهانی ندارد.

کلید واژه‌ها: لیکن پلان دهانی ،اینترلوکین-۴ ،اینترفرون گاما

وصول مقاله: ۹۱/۷/۴ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۰/۲۱ پذیرش مقاله: ۹۱/۱۱/۱۸

مقدمه:

لیکن پلان دهانی(OLP) ، یک بیماری نسبتاً شایع و مزمن پوستی- مخاطی است که غالباً مخاط دهان را گرفتارمی کند. [1] لیکن پلان عموماً یک بیماری ایمونولوژیک در نظر گرفته می شود که از نظر میکروسکوپیک شبیه به یک واکنش ازدیاد حساسیت با دخالت سلول های T می‌باشد.[2] عواملی چون استرس، دیابت، هپاتیت C ،تروما و ازدیاد حساسیت به دارو و فلزات می توانند کوفاکتورهای ایجاد کننده لیکن پلان باشند. اکثر بیماران مبتلا به لیکن پلان ، بالغین میان سال می‌باشند. زنان نیز به نسبت ۳ به ۲ ، بیشتر از مردان گرفتار می‌شوند.[3] در حدود ۱ درصد جمعیت ، دارای لیکن پلان پوستی می باشند و شیوع لیکن پلان دهانی نیز بین ۰/۱ تا ۲/۲ درصد ودر سنین ۶۰-۳۰ سال گزارش شده است. اگرچه علت این بیماری نامعلوم است اما از لحاظ هیستوپاتولوژیکی، دژنره یا انحطاط اپیتلیوم سلول بازال بعنوان علت احتمالی آن مطرح شده است.[4] OLP از نظر بالینی نمودهای متفاوتی دارد اما عمدتاً به سه صورت رتیکولار، اروزیو و بولوز دیده می شود که شکل رتیکولار آن شایع تر از سایر اشکال است.[1-4] هر چند در یک مطالعه نوع اروزیو بعنوان رایج‌ترین شکل OLP مطرح شده است. از نظر میکروسکوپی OLP بوسیله هایپرکراتوزیس، دژنراسیون سلول‌های قاعده‌ای مخاط دهان، ضخیم شدگی غشای پایه و تجمع لنفوسیت های زیر مخاطی مشخص می

نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر شیما نفرزاده استادیار بخش آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده دندانپزشکی تلفن:۰۹۱۱۱۱۶۴۶۰۹
پست الکترونیک shima_nafar2004@yahoo.com

[Downloaded from jrds.ir on 2026-10-14]
[DOR: 20.1001.1.20084676.1392.10.1.4.7]

شود.[۱] علت دقیق بیماری OLPناشناخته است. مشکلات سیستم ایمنی سلولی با بیماری زایی OLP مرتبط بوده است. داده های کنونی نشان می‌دهند که OLP یک بیماری خودایمنی سلول واسطه T است که در آن سلول های T کشنده +CD8 علیه سلول های پوششی دهان حمله می کنند.[۳] اینترفرون گاما و اینترلوکین ۴ سایتوکاین های شاخص T helper 1و T helper 2 هستند و احتمالا درپاتوژنز لیکن پلان دهانی دخیل می باشند.[۴] اینترلوکین ۴ محرک گسترش سلولهای Th2 از سلولهای تی +CD4است و بعنوان یک عامل رشد اتوکراین برای سلولهای Th2 تمایز یافته عمل می‌کند.[۵]

نقش اینترفرون گاما در ایمنی وابسته به سلول علیه میکروب های درون سلولی مهم است. تا به امروز نتیجه مطالعات بر روی هر دو سایتوکاین در لیکن پلان دهانی متناقض بوده است.[۵،۶] بنابراین، منطقی است با استفاده از یک روش کاملاً کمی میزان اینترفرون گاما و اینترلوکین ۴ در ضایعات لیکن پلان دهانی بررسی شود با این کار نقش واقعی تری از آنها در بافتهای موضعی لیکن پلان دهانی یافت می شود.[۶] سلول های تی +CD4انواع مشخصی از سایتوکاین ها را تولید و به واسطه آن ها پاسخ های ایمنی متفاوتی در OLP ایجاد می‌گردد.[۶] نشان داده شده که اینترفرون گاما به عنوان سایتوکاین شاخص Th1و اینترلوکین-۴ به عنوان سایتوکاین شاخص Th2 در یکسری از بیماری های التهابی خود ایمنی اثر مهاری متقابل از خود نشان می دهند.[۵] اینترلوکین ۴ برای تمایز سلول های Th2ضروری است و تنظیم کننده تولید آنتی بادی و پاسخ های ایمنی مسئول در التهابات موکوزال موضعی می باشد.[۴]

هنوز مشخص نشده است که این طرح مهاری در پاتوژنز OLPوجود دارد یا خیر.[۶] اینترفرون گاما در فعال کردن سلول های تی سایتوتوکسیک نقش دارد و در شروع و مزمن شدن OLP تأثیر گذار است و پلی مورفسیم ژنتیکی اینترفرون گاما می تواند به عنوان یک عامل خطرساز مهم در شروع بیماری نقش داشته باشد.[۷] پیامدهای پاتولوژیک بی نظمی در پاسخ ایمنی سلول های Th1 یا فعال شدن بیش از اندازه آن، ممکن است بیماری‌های خودایمنی در ارگان های مشخصی ایجاد کند.[۸] همچنین فعال شدن نامناسب سلول های Th2 به شروع بیماری‌های آتوپیک و آلرژیک کمک می‌کند[۸،۵]، بنابراین نظریه عدم تعادل فعالیت Th2/Th1به عنوان یک مکانیسم بیماری های التهابی/خودایمنی مطرح است و نسبت اینترفرون گاما و اینترلوکین ۴ به عنوان نشان دهنده وضعیت تمایز Th2/Th1 حائز اهمیت می‌باشد.[۹]

Khan و همکاران افزایش بیان اینترفرون گاما مترشحه از Tcellرا در ضایعات OLP نشان دادند.[۱۰] Rhodusو همکاران نشان دادند که سایتوکاین های التهابی در سطوح افزایش یافته‌ای در مایعات دهانی بیماران با OLP یافت می‌شوند.[۱۱] Simark-Mattson و همکاران تنها در ۱ درصد یا کمتر از سلول های بافتی لیکن پلان دهانی ,mRNA مثبت اینترفرون گاما را یافتندکه بروز پایین این ماده را نشان می‌دهد.[۱۲] با توجه به یافته های متفاوت مطالعات قبلی، دراین مطالعه به بررسی میزان اینترلوکین ۴ و اینترفرون گاما درمبتلایان به OLP پرداختیم.

مواد و روش‌ها:

این تحقیق یک مطالعه موردی-شاهدی بود که پس از تاییدکمیته اخلاق،طی سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۰دردانشکده دندانپزشکی بابل بر روی بزاق ۳۰ فرد مبتلا به لیکن پلان دهانی که تشخیص قطعی آن از طریق بیوپسی تأیید شده بود و بزاق۵۴ فرد سالم که در معاینه کلینیکی فاقد هر نوع ضایعه مخاطی بودند، انجام شد.عدم ابتلا به هر نوع بیماری سیستماتیک و عدم استعمال سیگار و همچنین عدم وجود ضایعه بافت نرم دهان در ۳ ماه گذشته معیار های ورود به مطالعه بودند.

افراد برای یک ساعت قبل از زمان نمونه گیری (ساعت۱۲-۸)، از خوردن، آشامیدن و جویدن آدامس منع شدند و سپس بزاق خود را قورت داده و سر خود را به سمت جلو چرخانده و تمام بزاق خود را برای مدت ۵ دقیقه بدون قورت دادن در لوله های فالکون استریل ۵۰ سی سی ریختند. سپس در سانتریفیوژ در

[Downloaded from jrds.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.20084676.1392.10.1.4.7]

شرایط ۴ درجه سانتیگرادبا سرعت ۶۰۰۰ دوردردقیقه ،به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند. هر نمونه به ۲ کرایوتیوپ ۱/۵ میلی لیتری منتقل شد و دردر دمای ۸۰- درجه جهت آنالیز نهایی نگهداری شدند. سپس تمام نمونه ها جهت تعیین غلظت اینترلوکین ۴ ، اینترفرون گاما, با کیت الایزا - Bender med system- ساخت کشور آمریکا، آزمایش شدند. روش کار به طور خلاصه بدین ترتیب بود. اضافه کردن Assay bufferدر مورد کیت اینترلوکین ۴ و Sample Diluentدر مورد کیت اینترفرون گاما ،اضافه کردن کونژوگه ،اضافه کردنHRP- Streptavidin ، اضافه کردن TMBسوبسترا، اضافه کردنstop solution و در نهایت خوانده شدن در طول موج ۴۵۰ نانومتر و ۶۲۰ نانومتر توسط دستگاهELISA reader و ارایه نتایج بر حسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر. نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS17 مورد آنالیز قرار گرفت. بدین منظور از آزمون Mann-U- Whitney و ضرایب همبستگی پیرسون و اسپیرمن استفاده شد. ($P <$۰/۰۵) به عنوان معیار معنی دار بودن نتایج آماری در نظر گرفته شد.

یافته ها:

در این مطالعه ۸۴ نمونه مربوط به ۳۰ بیمار دارای لیکن پلان دهانی (۲۰ موردلیکن پلان رتیکولر و ۱۰ مورد لیکن پلان اروزیو) و۵۴ فرد سالم بررسی شدند و سن مبتلایان به لیکن پلان دهانی ۸/۴ ±۴۵/۲ سال و سن افراد سالم ۱۰/۴±۴۲/۳ بوده است. ($P <$۰/۲) در گروه شاهد ۶۱ درصد زن و ۳۹ درصد مرد و در گروه مورد ۶۳/۳ درصد زن و ۳۶/۷ درصد مرد بودند. ($P <$۰/۸) نمونه ها از لحاظ سن و جنس در دو گروه تفاوت آماری نداشتند. محل ضایعه لیکن پلان در گروه مورد ۲۶/۷ درصد زبان و ۷۳/۳ درصد مخاط گونه بوده است

جدول ۱- میزان شاخص های IFN-γو IL-۴ بر حسب گروه های مورد مطالعه

شاخص ها	شاهد تعداد = ۵۴	مورد تعداد = ۳۰	آزمون من ویتنی
IFN-γ	۴/۴۸±۴/۳۷	۳/۵۱±۲/۷۲	P =۰/۸۷
IL -۴	۳/۲۸±۱۱/۰۷	۲/۸۶±۶/۳۳	P =۰/۰۶

همانگونه که در جدول فوق مشاهده می شوداختلاف میانگین غلظت اینترلوکین ۴ ، بین گروه مبتلا به لیکن پلان دهانی و گروه کنترل معنادار نبود. (جدول ۱)

جدول ۲- میزان شاخص های IFN-γو IL-۴ بر حسب انواع بالینی لیکن پلان دهانی

شاخص ها	لیکن پلان رتیکولر تعداد= ۲۰	لیکن پلان اروزیو تعداد= ۱۰	آزمون من ویتنی
IFN-γ	۳/۲۷± ۲/۹۴	۳/۹۹ ±۲/۲۸	P =۰/۲۷
IL -۴	۳/۰۴±۵/۶۴	۲/۴۹±۷/۸۷	P =۰/۲۲

همچنین از نظر میزان این دو عامل بین لیکن پلان رتیکولروازیو نیز تفاوت معناداری دیده نشد. (P=۰/۲)
همچنین نتیجه آزمون همبستگی پیرسون برابر۰/۲۸۶بود ($P =$۰/۰۰۸) و ضریب همبستگی اسپیرمن برابر۰/۱۴۲ بود. ($P =$۰/۱۹۶)

بحث

در مطالعه حاضر، میزان اینترفرون گاما در بزاق مبتلایان به **OLP**کمی پایین تر از گروه کنترل بود وهمچنین میزان اینترلوکین ۴ در بزاق بیماران مبتلا به **OLP** در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد، اما تفاوت از نظر آماری معنی دار

[Downloaded from jrds.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.20084676.1392.10.1.4.7]

نبود. این امرشاید به تعداد نمونه ها وتعلق بیشتر آنها به نوع رتیکولر مربوط باشد.

لیکن پلان دهانی یک بیماری مزمن التهابی است که با پاسخ ایمنی سلول‌های **T** علیه سلول های اپی تلیالی شناخته می‌شود. [۶]

نتایج مطالعه **Yamamoto** و همکارانش مشابه مطالعه حاضر می باشد.آن ها نیز میزان کمتر اینترفرون گاما را در مبتلایان به **OLP** در مقایسه با افراد سالم مشاهده کردندکه این کاهش معنی دار نبود، با این تفاوت که تحقیق آن ها بر روی خون افراد انجام شده بود.[۱۳] نتایج مطالعه **Pekiner**وهمکاران نیزمشابه تحقیق حاضر بود ولی برروی سرم بیماران انجام شده بود. [۱۴]

نتایج مطالعه **Karagouni E**و همکارانش متفاوت از مطالعه حاضر بود. آنها مطالعه‌ای در مورد تغییر در عملکرد سلول‌های مونونوکلئار در خون و سایتوکاین های سرم ۳۱ بیمار با لیکن پلان دهانی انجام دادند و با ۲۳ مورد سالم مقایسه کردند . آنها دریافتند اینترفرون گاما و اینترلوکین ۲ و اینترلوکین ۶ در خون بیماران **OLP** کاهش معنی داری می یابد.[۱۵]

Simark-Mattsonو همکارانش تنها در ۱ درصد یا کمتر از سلول های بافت ضایعات**mRNA,OLP** مثبت اینترفرون گاما یافتندکه بروز پایین این ماده را نشان می‌دهد که می تواند با یافته ما همخوانی داشته باشد[۱۶] **Xie** وهمکاران افزایش سطح **IL-17** وکاهش سطح اینترفرون گاما را در سرم مبتلایان به لیکن پلان دهانی درمقایسه با افرادسالم، مشاهده کردند که بامطالعه حاضرهمخوانی دارد. [۱۷]

Khanو همکارانش مشخص کردند که سلول های تی در ضایعات **OLP**، اینترفرون گاما ترشح می کنند اما ترشح اینترلوکین ۴ ، اینترلوکین ۱۰ ، **TGF-**مشاهده نشد. یافته قسمت اول تحقیق آنها متضاد با نتایج این تحقیق است.[۱۰]

Yamamotoو همکارانش افزایش معنی‌داری در اینترلوکین ۴ در نمونه های بافت ضایعه و افزایش خفیف میزان اینترلوکین ۴ را در بزاق مبتلایان نشان دادند که یافته آنها متضاد با نتایج تحقیق حاضر می‌باشد.[۱۳] تفاوت مشاهده شده ممکن است به خاطر تفاوت در کیت های استفاده شده ووجود آنزیم هایی که سبب اختلال در عملکرد کیت و واکنش آنتی ژن – آنتی بادی شده است، باشد. **Xiao** و همکارانش افزایش اینترلوکین ۴ در بزاق بیماران مبتلا به **OLP** را نشان دادند که می تواند نقش احتمالی آن را پاتوژنز **OLP** نشان دهد. [۶]

Liu و همکارانش میزان بیشتری از اینترلوکین ۴ در بزاق مبتلایان به **OLP** ارتیماتوز/ اولسراتیو در مقایسه با گروه رتیکولر را مشاهده کردند که این یافته متفاوت از نتایج این تحقیق است. [۱۸] تفاوت مشاهده شده شاید به دلیل تفاوت تعدادنمونه های این دو تحقیق وابتلای بیشتر نمونه های آنها به لیکن پلان دهانی نوع اروزیوبوده باشد.

نتیجه گیری:

با توجه به یافته های این مطالعه و عدم مشاهده تفاوت معنی دار بین میزان اینترفرون گاما و اینترلوکین ۴ در بزاق مبتلایان به لیکن پلان دهانی و افراد سالم، به نظر نمی‌رسد این دو فاکتور بزاقی در پاتوژنز لیکن پلان دخیل باشند. با توجه به نتایج متفاوت سایر مطالعات انجام تحقیقات دیگر در زمینه شناسایی نقش مدیاتورها در نمونه های بافتی و بزاقی بیماران مبتلا به لیکن پلان لازم می باشد.

تقدیروتشکر:

این مقاله حاصل طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی بابل به شماره۸۱۲۱۱۷۶ دردانشکده دندانپزشکی بوده وکلیه هزینه ها از جانب معاونت محترم تحقیقات وفن‌آوری دانشگاه پرداخت شده است که جا دارد کمال تشکر بعمل آید. همچنین از آقای محسن آقاجانپورکه زحمت انجام تست الایزا را بعهده داشتند نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

[Downloaded from jrds.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.20084676.1392.10.1.4.7]

References:

1- Neville Bw , Damm DD, AlLen C. Bouqot JE .Oral and Maxillofacial Pathology, 3nd ed .Philadelphia:W.B.Saunders ; 2009.p: 782-788.

2- RegeziJA,Sciubba JJ, Jordan RCK. Oral Pathology.5nd ed. St. Louis: Saunders Elsevier; 2008.p: 98.

3- Ismail SB, Kumar SK, Zain RB.Oral Lichen Planus and LichenoidReactions:Ethiopathogenesis,Diagnosis,Malignanttransformation:Review. J Oral Sci. 2007 Jun;49(2):89-106.

4- Abol K.A. Cellular and Molecular Immunology, 1nd ed. Hayan Co; 2005.p:253-255.

5- NeurathMF,FionttoS,GlimcherLH.The role of Th1/Th2 Polarization in Mucosal Immunity . Nat Med. 2002 Jun;8(6):567-73

6- Tao XA, Li CY, Rhodus NL, Xia J, Yang XP, Cheng B. Simultaneous detection of INF-gamma and IL-4 in lesionaltissuses and whole unstimulated saliva from paients with oral lichen planus . J Oral Pathol Med. 2008 Feb;37(2):83-7

7- Ansel KM, Lee DU, Rao A. An epigenetic view of helper T cell differentiation. Nat Immunol. 2003 Jul;4(7):616-23.

8- Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, Dugas M, Mailhammer R, van Eden W, et al . Interleukin-4therapy of psoriasis induces Th2 reponses and improves human autoimmune disease . Nat Med. 2003 Jan;9(1):40-6

9- Kalogerakou F, Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Antoniades DZ. Detection of Tcellssecrting Type 1 and Type2 cytokines in the peripheral boold of patients with oral lichen planus . Hippokratia. 2008;12(4):230-5.

10- Khan A.Farah CS, Savage NW,WalshLJ,HarbrowDJ,Sugerman PB.Th1 cytokines in oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 2003 Feb;32(2):77-83.

11- Rhodus NL, Cheng B, Myers S, Bowles W, Ho V, Ondrey F. A comparison of the pro-inflammatory, NF-kappaB-dependent cytokines: TNF-alpha, IL-1-alpha, IL-6, and IL-8 in different oral fluids from oral lichen planus patients. Clin Immunol. 2005 Mar;114(3):278-83.

12- Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, Eklund C, Seymour GJ, Sugerman PB,etal. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta mRNAs in oral lichen planus. Arch Oral Biol. 1999 Jun;44(6):499-507

13- Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Hirota J, Osaki T. Serum cytokine levels in patients with oral mucous membrane disorders. J Oral Pathol Med. 1991 Jul;20(6):275-9.

14- Pekiner FN,DEmirel GY,Boralan MO, Ozbayrak S. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus. Cytokine. 2012 Dec;60(3):701-6.

15- Karagouni EE, Dotsika EN, SklavounouA.Alteration in peripheral boold mononuclear cell function and serum cytokines in oral lichen planus. J Oral Pathol Med. 1994 Jan;23(1):28-35.

16- Simark Mattsson C, Jontell M, Bergenholtz G, Heyden M, Dahlgren UI. Distribution of interferon-gamma mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions. J Oral Pathol Med. 1998 Nov;27(10):483-8.

17- Xie S, Ding L, Ziong Z, Zhu S . Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2012 Jun;32(3):451-7.

18- Liu W, Dan H, Wang Z, Jiang L, Zhou Y, Zhao M,etal. IFN-gamma and IL-4 in saliva of patients with oral lichen planus: A study in an ethnic chinese population. Inflammation. 2009 Jun;32(3):176-81

[Downloaded from jrds.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.20084676.1392.10.1.4.7]