Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

Comparison of Macrophage Frequency in Common Oral Cavity Reactive Lesions

S. Khalesi (DDS, MS)[1], S. M. Razavi (DDS, MS)[2], M. P. Ghazi (DDS)[*3]

1.Dental Materials Research Center, Dental Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.
2.Dental Implant Research Center, Dental Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.
3.Dental Research Center, Dental Research Institute, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.

•**Corresponding Author: M. P. Ghazi (DDS)**
Address: School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, I.R.Iran.
Tel: +98 (31) 32621646. **E-mail:** mohammadparsa.ghazi@gmail.com

Article Type
Research Paper

Received:
Aug 22nd 2023
Revised:
Dec 13rd 2023
Accepted:
Jan 27th 2024

ABSTRACT

Background and Objective: Oral reactive lesions are the most common oral disease. Recent studies have insisted on the presence of macrophages as a crucial component of oral reactive lesions' microenvironment. The aim of the present study was to compare the macrophages frequency in three common oral reactive lesions by marker CD68 in order to determine the relationship between the frequency of macrophages and the type of the lesion.

Methods: In this cross-sectional analytic study, 20 samples of each of the three groups of pyogenic granuloma (PG), irritation fibroma (IF), and peripheral ossifying fibroma (POF), which were prepared by excisional biopsy, were retrieved from the Department of Oral Pathology of Isfahan Dental School. Clinical information including age, gender, and location of the lesions was extracted. In order to determine the frequency of macrophages, immunohistochemical staining for CD68 was performed and the expression level was determined by two oral pathologists with a light microscope blindly and simultaneously based on the SID (Staining intensity distribution) index.

Findings: The mean SID±SD indices for PG, IF and POF were 9.15±3.86, 2.2±3.69 and 6.4±4.55, which showed a statistically significant difference regarding the type of the lesions ($p<0.001$). Furthermore, there was a significant difference between CD68 expression of PG with IF, PG with POF and POF with ($p<0.001$, $p=0.027$, $p<0.001$).

Conclusion: According to the results of this study, macrophages are present as an important part of PG, POF and IF microenvironments in different levels. Therefore, they might be associated with the development of the disease, as well as being used in identifying the type of oral lesion.

Keywords: *Macrophage, Oral, CD68, Pathology*.

Cite this article: Khalesi S, Razavi SM, Ghazi MP. Comparison of Macrophage Frequency in Common Oral Cavity Reactive Lesions. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2025; 27: e2.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

مقایسه فراوانی ماکروفاژها در ضایعات شایع واکنشی دهان

سعیده خالصی (DDS, MS)[۱]، سید محمد رضوی (DDS, MS)[۲]، محمد پارسا قاضی (DDS)[۳*]

۱. مرکز تحقیقات مواد دندانی، پژوهشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲. مرکز تحقیقات ایمپلنت دندان، پژوهشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳. مرکز تحقیقات دندانپزشکی، پژوهشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۲/۵/۳۱
اصلاح:
۱۴۰۲/۹/۲۲
پذیرش:
۱۴۰۲/۱۱/۷

چکیده

سابقه و هدف: ضایعات واکنشی دهان شایع‌ترین بیماری دهان هستند. مطالعات اخیر بر وجود ماکروفاژها به عنوان یک جزء حیاتی در ریزمحیط ضایعات واکنشی دهان تاکید می‌کنند. این مطالعه با هدف مقایسه فراوانی ماکروفاژها در سه نوع از این ضایعات با استفاده از میزان بیان CD68، به عنوان یک نشانگر ماکروفاژ، به منظور بررسی وجود ارتباط بین سطح ماکروفاژها و نوع بیماری انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، ۲۰ نمونه از هر یک از ۳ گروه گرانولوم پیوژنیک، فیبروم تحریکی و فیبروم استخوان ساز محیطی که به روش بیوپسی اکسیژنال تهیه شده بودند، از بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی اصفهان استخراج شد. اطلاعات بالینی شامل سن، جنسیت و محل ضایعات استخراج شد. برای تشخیص ماکروفاژها، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای CD68 انجام شد و میزان بیان توسط دو متخصص پاتولوژی دهان با میکروسکوپ نوری به صورت blind و به طور همزمان بر اساس شاخص (Staining Intensity Distribution) SID تعیین شد.

یافته‌ها: میانگین±انحراف معیار شاخص‌های SID برای PG، IF و POF به ترتیب، ۳/۸۶±۹/۱۵، ۳/۶۹±۲/۲ و ۴/۵۵±۶/۴ بود که تفاوت آماری معنی‌داری را از نظر نوع ضایعات نشان داد (p<۰/۰۰۱). همچنین بین شاخص‌های PG SID با IF، PG با POF و POF با IF تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱، p=۰/۰۲۷، p<۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که در سطوح مختلف، ماکروفاژها به عنوان بخش مهمی از ریزمحیط‌های PG، POF و IF حضور دارند. بنابراین، ممکن است با ایجاد بیماری مرتبط بوده و همچنین در شناسایی نوع ضایعه دهانی مورد استفاده قرار بگیرند.

واژه‌های کلیدی: ماکروفاژ، دهان، آنتی ژن CD68، پاتولوژی.

استناد: سعیده خالصی، سید محمد رضوی، محمد پارسا قاضی. مقایسه فراوانی ماکروفاژها در ضایعات شایع واکنشی دهان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۴؛ ۲۷: e۲.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه محمد پارسا قاضی دانشجوی رشته دندانپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۳۴۰۰۲۳ دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر محمد پارسا قاضی
آدرس: اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده دندانپزشکی. تلفن: ۳۲۶۲۱۶۴۶-۰۳۱ رایانامه: mohammadparsa.ghazi@gmail.com

مقدمه

ضایعات واکنشی دهان شایع‌ترین بیماری دهانی هستند که در تمام قسمت‌های حفره دهان مشاهده شده و فراوانی بیشتری در مخاط لثه و آلوئول دارند. این ضایعات هیپرپلازی بافت همبند هستند که در پاسخ به تحریکات موضعی و مزمن یا ترومای درجه پایین ایجاد می‌شوند (۱). گزارش شده که پلاک‌های دندانی، جرم، تجمع غذا، ترمیم‌های معیوب، نوسانات هورمونی و آسیب‌های ایاتروژنیک مانند شکستگی دندان، اورهنگ ترمیم و اپلاینس‌های نامناسب دندانی/دهانی ممکن است با تشکیل ضایعات مرتبط باشند (۲). با این حال، پاتوژنز دقیق و مکانیسم پیشرفت ضایعه هنوز به طور کامل درک نشده است (۳و۴و۱). ضایعات واکنشی دهانی در صورت عدم حذف کامل یا عدم حذف عوامل تحریک کننده زمینه‌ای، پتانسیل بالایی برای عود دارند (۴و۵). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که برداشتن ضایعات با لیزر CO2 همراه با بهداشت دهان و دندان و پیگیری‌های منظم می‌تواند در کاهش میزان عود مفید باشد (۵و۶).

اگرچه ضایعات واکنشی دهانی خوش خیم هستند، اما ظاهر بالینی آن‌ها می‌تواند مقلد ضایعات نئوپلاستیک باشد (۲). علاوه بر این، آن‌ها ویژگی‌های بالینی و هیستوپاتولوژیک متنوعی نشان می‌دهند که می‌تواند روند تشخیص را پیچیده‌تر کند (۱). بنابراین، درک مکانیسم شکل گیری ضایعه می‌تواند در فرمول بندی تشخیص کمک کند. از نظر هیستوپاتولوژیکی، این ضایعات را می‌توان به انواع عروقی (مانند گرانولوم پیوژنیک) و انواع فیبروزی (مانند فیبروم تحریکی و فیبروم استخوانی محیطی) تقسیم کرد (۷).

مطالعات اخیر در مورد پاتوژنز ضایعات مختلف بر روی عوامل ریزمحیطی (اجزای استروما مانند فیبروبلاست‌ها و سلول‌های ایمنی) و فرآیندهای التهابی متمرکز شده است. فعل و انفعالات بین سلول‌های مختلف مانند مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اپیتلیال با کینتیک‌های مختلف به عنوان عامل کلیدی در ایجاد ضایعات واکنشی پیشنهاد می‌شوند. سلول‌های التهابی با تولید موضعی فاکتورهای محرک با سلول‌های استرومایی و اپیتلیال هم افزایی و همکاری می‌کنند. ارتباط سلولی از طریق شبکه پیچیده‌ای از مسیرهای پیام رسانی بین سلولی که باعث پیشرفت بیماری می‌شود، رخ می‌دهد (۹و۸). ماکروفاژها سلول‌های ارائه دهنده آنتی ژن اولیه در ریزمحیط ضایعات هستند که از طریق تولید واسطه‌های التهابی و عوامل کموتاکتیک بر پاتوژنز بیماری‌ها تأثیر می‌گذارند. این سلول‌ها را می‌توان از نظر ایمونوهیستوشیمی توسط نشانگر سطحی آن‌ها به نام CD68 شناسایی کرد (۱۱و۱۰).

ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs) بخش مهمی از ریزمحیط تومور هستند و یکی از اهداف اصلی به عنوان تنظیم کننده‌های ایمنی در درمان ضایعات در نظر گرفته می‌شوند. TAMها به دلیل پلاریزاسیون مجزا در زنجیره‌های M1 و M2 می‌توانند اثرات تومورزایی و ضد توموری ایجاد کنند. ماکروفاژهای M1 سیتوکین‌های پیش التهابی آزاد می‌کنند و می‌توانند پاسخ Th1 را تقویت کرده و بافت تومور را از بین ببرند. از طرف دیگر، فعال شدن ماکروفاژهای M2 باعث پاسخ‌های Th2 می‌شود و باعث بازسازی، رگ زایی، سرکوب سیستم ایمنی و رشد تومور می‌شود. CD68 یکی از نشانگرهای شناسایی TAM است (۱۲). ماکروفاژها پتانسیل اعمال اثرات مختلف و تولید سیتوکین‌های مختلف را دارند. در واقع، جدا از التهاب و تحریک سیستم ایمنی، ماکروفاژها نقش ضدالتهابی مهمی دارند و می‌توانند از طریق آزاد سازی سیتوکین‌ها، پاسخ ایمنی را کاهش دهند (۱۲).

با توجه به اینکه برای یک درمان مناسب، شناخت منشاء و ماهیت احتمالی سلول‌ها بسیار مهم است، بنابراین روش‌های درمانی جدید بدون جراحی و ایجاد نقص در بافت به ویژه در بیماران با شرایط خاص سیستمیک از جمله بارداری پیشنهاد می‌شود. بسیاری از محققان مطالعات زیادی در مورد نقش ماکروفاژها در بسیاری از ضایعات واکنشی دهان، به ویژه در ژانت سل گرانولومای مرکزی (CGCG) و ژانت سل گرانولومای محیطی (PGCG) انجام شده است، اما مطالعات کمی در مورد سایر ضایعات فیبروتیک رایج از جمله IF انجام شده است. ماکروفاژها پتانسیل اعمال اثرات مختلف و تولید سیتوکین‌های مختلف را دارند و نقش ضد التهابی مهمی دارند و می‌توانند پاسخ ایمنی را کاهش دهند. بنابراین شناسایی اثرات و مقایسه آن‌ها در ضایعات رایج ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به شیوع ضایعات واکنشی دهانی در جمعیت ایرانی و اهمیت این ضایعات به دلیل پتانسیل رشد قابل توجه و احتمال عود آن‌ها و همچنین شباهت احتمالی بالینی آن‌ها با ضایعات نئوپلاستیک، یک روش تشخیصی صحیح به موقع برای ارائه درمان بهینه ضروری است. با توجه به این موارد ضرورت مطالعه حاضر مورد توجه قرار گرفته و با هدف مقایسه فراوانی ماکروفاژها با تجزیه و تحلیل میزان بیان CD68 در سه مورد از شایع‌ترین ضایعات واکنشی دهان انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه مقطعی پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد IR.MUI.RESEARCH.REC.1400.186 بر روی۶۰ نمونه (این تعداد نمونه بر اساس فرمول و نظر مشاور آمار تعیین و قابل تعمیم به جامعه می‌باشد) شامل ۲۰ نمونه IF، ۲۰ نمونه POF و ۲۰ نمونه PG تهیه شده از بخش آسیب شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی اصفهان انجام شد. نمونه‌هایی که تحت بیوپسی اکسیژنال تهیه شده بودند و بلوک‌های پارافینی آن‌ها

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

دارای بافت کافی و با کیفیت برای رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) بودند انتخاب و تشخیص نهایی نوع ضایعه توسط دو پاتولوژیست دهان تأیید شد. نمونه‌های با بیوپسی انسیژنال، فاقد اطلاعات بالینی لازم، فاقد کیفیت بلوک مناسب و مشکوک برای تشخیص و بافت ناکافی برای رنگ‌آمیزی اختصاصی از مطالعه حذف شدند. همچنین در نمونه‌های دارای عود، نمونه اولیه مورد مطالعه قرار گرفت. علاوه بر این، سعی شد گروه‌های مورد بررسی از نظر جنسیت همگن شوند تا تأثیر این متغیر حذف شود. علاوه بر این، در مورد PG لوبولار که گاهی به عنوان همانژیوم کپیلاری در نظر گرفته می‌شود، از مطالعه حذف شدند. کلیه مراحل انجام شده در این مطالعه مطابق با استانداردهای اخلاقی کمیته ملی تحقیقات و با اعلامیه هلسینکی ۱۹۶۴ و اصلاحات بعدی آن و استانداردهای اخلاقی قابل مقایسه بوده است.

برای تشخیص ماکروفاژها در نمونه‌های بافتی، رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای CD68 انجام شد. مراحل زیر طبق دستورالعمل سازنده انجام شد:

۱. تهیه یک بخش ۳ میکرونی از بلوک‌ها

۲. قرار دادن اسلایدها در دمای ۷۴ درجه سانتی‌گراد (۵۰ دقیقه) برای حذف پارافین

۳. قرار دادن اسلایدها در دو ظرف زایلن (۵ دقیقه) و دو ظرف الکل ۹۶٪ (۲ دقیقه) برای بازیابی آنتی ژن

۴. قرار دادن لام‌ها در سیترات (بافر سیترال/ Hce، ۱۰ میلی مول) به مدت یک ساعت در بن ماری pH=۶

۵. قرار دادن لام‌ها در بافر فسفات شور و سپس آب اکسیژنه ۳٪ به مدت ۱۰ دقیقه

۶. شستشو با بافر فسفات سالین

۷. ریختن آنتی بادی اولیه monoclonal mouse anti-human CD68 (Dako Cytomation, Glostrup, Denmark) به مدت ۶۰ دقیقه روی اسلایدها

۸. قرار دادن لام‌ها در بافر فسفات سالین و سپس در محلول Envision+Qual Link به مدت یک ساعت

۹. استفاده از آنتی بادی ثانویه و کمپلکس استرپتاویدین- بیوتین- پراکسیداز HRP (Envision / HRP)

۱۰. قرار دادن لام دی آمینو بنزیدین هیدروکلراید (DAB) به مدت ۵-۳ دقیقه (کروموژنیک)

۱۱. شستشو با آب مقطر

۱۲. قرار دادن اسلایدها در هماتوکسیلین

۱۳. مراحل دهیدراسیون (در الکل)

۱۴. قرار دادن لام و چسباندن لام‌ها با چسب مخصوص IHC.

برای تجزیه و تحلیل رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، تمام لام‌ها توسط دو پاتولوژیست دهان با میکروسکوپ نوری (Olympus BX41TF، توکیو، ژاپن) به صورت کور و همزمان با نرخ بزرگنمایی ۴۰۰× در ۱۰ میدان تصادفی برای تعیین بیان CD68 مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های بافتی با رنگ آمیزی سیتوپلاسمی، رنگ آمیزی هسته‌ای یا هر دو در سلول‌های زمینه قهوه‌ای مثبت در نظر گرفته شدند (۱۳). سلول‌های ماکروفاژها با استفاده از مقیاس نیمه کمی مورد ارزیابی قرار گرفتند: صفر (منفی، بدون سلول‌های ایمن رنگ آمیزی)، ۱+ (۱٪ تا ۲۵٪ رنگ آمیزی شده)، ۲+ (۲۶٪ تا ۵۰٪)، ۳+ (۵۱٪ تا ۷۵٪) و ۴+ (۷۵٪<). علاوه بر این، شدت رنگ آمیزی با نمرات زیر ارزیابی شد: صفر (بدون سلول‌های رنگ آمیزی شده)، ۱+ (رنگ آمیزی بسیار کم)، ۲+ (متوسط)، ۳+ (متوسط تا زیاد) و ۴+ (بالا). امتیاز توزیع شدت رنگ آمیزی (SID) با ضرب توزیع در شدت رنگ آمیزی محاسبه شد (۱۴).

داده‌های به دست آمده از مطالعات بالینی آسیب شناسی و ایمونوهیستوشیمی توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ (SPSS، Inc، شیکاگو، IL) تجزیه و تحلیل شد. متغیرهای طبقه بندی به عنوان فراوانی و درصد و متغیرهای کمی به صورت میانگین±انحراف معیار (SD) گزارش شدند. از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney برای مقایسه میزان بیان CD68 بین سه نوع ضایعه استفاده شد. توزیع مکان و سن بین گروه‌ها به ترتیب با استفاده از آزمون دقیق فیشر و آنالیز واریانس مقایسه شد و p<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه بیشترین میانگین سنی در بیماران مبتلا به IF و سپس POF و PG مشاهده شد (۱۵/۵۵±۴۶، ۱۷/۹۶±۴۲، ۱۴/۷۹±۳۹/۱۵) که تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). شایع‌ترین محل وقوع PG و POF مخاط آلوئولی و برای IF مخاط باکال بود. همچنین، بین PG با IF، PG با POF و IF با POF بر اساس مکان تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۲۱، p<۰/۰۰۱، p=۰/۰۰۶) (جدول ۲). میانگین شاخص‌های SID±SD برای PG، IF و POF به ترتیب ۳/۸۶±۹/۱۵، ۳/۶۹±۲/۲ و ۴/۵۵±۶/۴ بود. میزان بیان CD68 به طور معنی‌داری با نوع ضایعه طبق آزمون کروسکال والیس مرتبط

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

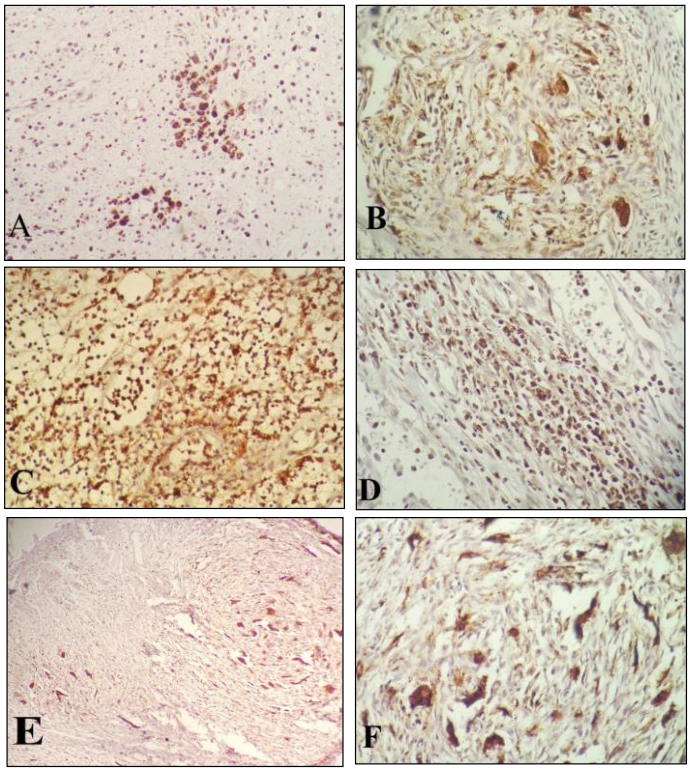
بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱). بر اساس آزمون من ویتنی، بین PG با IF، PG با POF و IF با POF از لحاظ میزان بیان CD68 تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱، p=۰/۰۲۷، p<۰/۰۰۱) (شکل ۱).

جدول ۱. میانگین سن و شاخص‌های SID برای CD68 گروه‌های مطالعه شده

متغیر / ضایعه	POF Mean±SD	IF Mean±SD	PG Mean±SD	مجموع Mean±SD	p-value
سن	۴۲±۱۷/۹۶	۴۶±۱۵/۵۵	۳۹/۱۵±۱۴/۷۹	۴۲/۶۵±۱۶/۱۳	ANOVA ۰/۴۱۲
CD68	۶/۴±۴/۵۵	۲/۲±۳/۶۹	۹/۱۵±۳/۸۶	–	Kruskal-Wallis <۰/۰۰۱

جدول ۲. توزیع گروه‌های مورد مطالعه بر اساس جنسیت و مکان ضایعه

متغیر / ضایعه	مجموع تعداد(درصد)	POF تعداد(درصد)	IF تعداد(درصد)	PG تعداد(درصد)	p-value
جنسیت					
زن	۲۷(۴۵)	۱۰(۵۰)	۱۰(۵۰)	۷(۳۵)	کاربردی ندارد (همسان سازی شده)
مرد	۳۳(۵۵)	۱۰(۵۰)	۱۰(۵۰)	۱۳(۶۵)	
مکان					
مخاط باکال	۱۴(۲۳/۳۳)	۰(۰)	۱۱(۵۵)	۳(۱۵)	Fisher exact <۰/۰۰۱
مخاط الویولار	۳۸(۶۲/۶۶)	۲۰(۱۰۰)	۷(۳۵)	۱۱(۵۵)	
زبان	۸(۱۳)	۰(۰)	۲(۱۰)	۶(۳۰)	



شکل ۱. (A) بیان CD68 متوسط در POF (رنگ آمیزی IHC، ۱۰۰×)، (B) بیان CD68 در POF (رنگ آمیزی IHC، ۴۰۰×)، (C) بیان CD68 در PG (رنگ آمیزی IHC، ۱۰۰×)، (D) بیان بالای CD68 در PG (رنگ آمیزی IHC، ۴۰۰×)، (E) بیان کم CD68 در IF (رنگ آمیزی IHC، ۱۰۰×)، (F) بیان CD68 در IF (رنگ آمیزی IHC، ۴۰۰×)

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

میزان بیان CD68 بر اساس شاخص SID در گرانولوم پیوژنیک بالاترین و در فیبروم تحریکی کمترین بود و میزان بیان CD68 به طور معنی‌داری با نوع ضایعه مرتبط بود (p<۰/۰۰۱) (جدول ۱). همچنین، بین PG با IF، PG با POF و IF با POF بر اساس بیان CD68 تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۰۱، p=۰/۰۲۷، p<۰/۰۰۱) (شکل ۱). در نتیجه بیشترین میزان ماکروفاژها در PG و سپس در POF و در نهایت در IF مشاهده می‌شود.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه بیشترین میزان ماکروفاژها بر اساس بیان CD68 به ترتیب در PG، POF و IF مشاهده شد و بر اساس تجزیه و تحلیل آماری تفاوت بین تمام ضایعات معنی‌دار بود. اما در مطالعه Aghbali و همکاران بیان CD68 در PGCG، POF، PG و IF به ترتیب نزولی مشاهده شد (۱۳). در مطالعه Lázare و همکاران، حدود نیمی از نمونه‌های POF برای CD68 مثبت گزارش شدند (۱۵). با این حال، در مطالعه García de Marcos و همکاران تمام نمونه‌های POF CD68 را بیان کردند (۱۶). در مطالعه Han و همکاران، بیان CD68 در تمام نمونه‌های IF مثبت گزارش شد و به طور معنی‌داری بیشتر از بافت مخاط طبیعی بود (۱۷). بر اساس مطالعه Han و همکاران، میزان ماکروفاژها در انواع عروقی و گسترش یافته ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک IF نسبت به انواع سلولی و ندولار بیشتر بود. از مجموع نتایج مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که افزایش شاخص ماکروفاژ (CD68) با عروقی بالا همراه است. با توجه به نتایج متفاوتی که در مطالعات فعلی و قبلی مشاهده شد، شاید نمونه‌های منتخب POF در مطالعه حاضر وسکولاریتی بیشتری داشته و یا یک گرانولوم پیوژنیک بوده که برای مدت طولانی در دهان وجود داشته و کلسیفیکاسیون نیز در آن‌ها ایجاد شده است.

ماکروفاژ دومین سلول ایمنی شایع در بافت کلوئید است و نشانگر CD68 در سیتوپلاسم فیبروبلاست‌های طبیعی مجاور بیان می‌شود. بنابراین، ارتباط بین فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها در ایجاد ضایعات فیبروتیک و اسکار غیر طبیعی شناخته شد (۱۸). ترشح سیتوکین‌های مختلف مانند فاکتور رشد تبدیل کننده (TGF-β) β، اینترلوکین-۱، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۸، اینترفرون و فاکتور نکروز تومور (TNF-α) توسط ماکروفاژها در تشکیل توده فیبروتیک ضروری است (۱۷). CD68 یک گلیکوپروتئین درون سلولی است که هر دو ماکروفاژ M1 و M2 را با توجه به وجود آن در گرانول‌های لیزوزوم ماکروفاژ که در این مطالعه ارزیابی شده است، شناسایی می‌کند (۱۹).

ظاهر بالینی ضایعات واکنشی دهان منعکس کننده مراحل مختلف توسعه آن‌ها است. معمولاً در مراحل اولیه، قرمز با سطوح زخمی هستند و خود به خود یا با لمس خفیف خونریزی می‌کنند. در حالی که در مراحل پایانی به صورت ضایعات فیبروتیک سخت و بالغ با عروق خونی بسیار کم ظاهر می‌شوند. در طی مراحل بلوغ ضایعات واکنشی، بافت‌های فیبروتیک با سایر اجزای بافتی مانند سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای، مواد کلسیفیه یا هیپرپلازی عروق کوچک نیز مشاهده می‌شود. تشخیص هیستوپاتولوژیک بر اساس مشاهده الگوهای طبیعی، آتروفیک، هیپرپلاستیک یا زخم اپیتلیوم پوشش مخاطی، نوع ارتشاح التهابی و وجود تکثیر عروقی مویرگی یا کاورنوس گسترده، وجود مواد معدنی، سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای و سست یا سفت است. بافت همبند همه انواع ضایعات واکنشی دهان با بافت همبند فیبری متراکم می‌توانند در واقع آخرین مراحل ضایعات واکنشی باشند که در ابتدا به عنوان ضایعات عروقی دیده می‌شدند (۱۵). بنابراین، افزایش میزان ماکروفاژها و نقش اساسی آن‌ها در ابتدای فرآیند بلوغ ضایعات واکنشی دهان به گونه‌ای که در PG حداکثر و در IF به حداقل سطح خود می‌رسد را می‌توان با این امر توجیه کرد که این موضوع به خوبی در مطالعه حاضر نشان داده شده است. از سوی دیگر، ماکروفاژها نقش مهمی در رگ‌زایی دارند، زیرا محرک‌ها و مهارکننده‌های رشد متعدد، آنزیم‌های پروتئولیتیک و سیتوکین‌هایی تولید می‌کنند که فرآیند رگ‌زایی را تعدیل می‌کنند. ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAMs) نقش مهمی در رگ‌زایی در سیستم‌های مختلف مدل in-vivo دارند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ماکروفاژها تأثیر اساسی بر تکثیر گرانولوم‌ها دارند و نقش مهمی در پاتوژنز ضایعات واکنشی دهان دارند (۲۰). این مطالعه مطالعات بیشتری را در مورد نسبت ماکروفاژهای M1 به ماکروفاژهای M2 یا در واقع نسبت بیان CD163 به CD68 در این ضایعات برای درک بیشتر ماهیت آن‌ها پیشنهاد می‌کند.

علاوه بر این، در این مطالعه، مشخص شد که PG و POF بیشتر در مخاط آلوئول رخ می‌دهد. با این حال، IF بیشتر در مخاط باکال رخ داده است. این نتایج با مطالعات Błochowiak و همکاران و de Almeida و همکاران سازگار است (۲۲و۲۱). اکثر بیماران مبتلا در این مطالعه در دهه چهارم و پنجم زندگی خود بودند. اما در مطالعه Kadeh و همکاران، در گروه سنی ۲۱ تا ۴۰ سال شایع‌تر بود (۴). در مطالعه Błochowiak و همکاران، دهه ششم و در مطالعه Soyele و همکاران، دهه چهارم زندگی بیشترین فراوانی ضایعات واکنشی دهان را داشت (۲۳و۲۱). تفاوت‌های جزئی در نتایج مختلف این مطالعات ممکن است ناشی از گروه‌های نمونه کوچک یا تفاوت‌های نژادی و جغرافیایی باشد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

وجود ماکروفاژها با تراکم بالا در تمام ضایعات واکنشی دهانی مورد مطالعه مشاهده شد. تفاوت قابل توجه بین این ۳ نوع ضایعات ممکن است نشان دهد که بیان CD68 می‌تواند به عنوان روشی برای افتراق بین این ضایعات مورد استفاده قرار گیرد. میزان بیان بالاتر CD68 در PG نشان می‌دهد که باید توجه بیشتری به ریزمحیط این ضایعه برای درک پاتوژنز دقیق این ضایعه و اینکه آیا می‌توان از آن برای پیشنهاد درمان جدید در مطالعات بیشتر استفاده کرد، معطوف شود.

تضاد منافع: نویسندگان هیچ منافع مالی یا غیرمالی مرتبطی برای افشا ندارند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از گروه آسیب‌شناسی دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان برای دریافت نمونه‌ها و کمک هزینه قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

References

1.Jalayer Naderi N, Eshghyar N, Esfehanian H. Reactive lesions of the oral cavity: A retrospective study on 2068 cases. Dent Res J (Isfahan). 2012;9(3):251-5.

2.Reddy V, Saxena S, Saxena S, Reddy M. Reactive hyperplastic lesions of the oral cavity: A ten year observational study on North Indian Population. J Clin Exp Dent. 2012;4(3):e136-40.

3.Effiom OA, Adeyemo WL, Soyele OO. Focal Reactive lesions of the Gingiva: An Analysis of 314 cases at a tertiary Health Institution in Nigeria. Niger Med J. 2011;52(1):35-40.

4.Kadeh H, Saravani S, Tajik M. Reactive hyperplastic lesions of the oral cavity. Iran J Otorhinolaryngol. 2015;27(79):137-44.

5.Amirchaghmaghi M, Mohtasham N, Mosannen Mozafari P, Dalirsani Z. Survey of reactive hyperplastic lesions of the oral cavity in mashhad, northeast iran. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2011;5(4):128-31.

6.Seyedmajidi M, Hamzehpoor M, Bagherimoghaddam S. Localized lesions of oral cavity: A clinicopathological study of 107 cases. Res J Med Sci. 2011;5(2):67-72.

7.Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology, 4th ed. Elsevier; 2015. p. 473-81.

8.Souza LR, Fonseca-Silva T, Santos CC, Oliveira MV, Corrêa-Oliveira R, Guimarães AL, et al. Association of mast cell, eosinophil leucocyte and microvessel densities in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. Histopathology. 2010;57(6):796-805.

9.Komohara Y, Hasita H, Ohnishi K, Fujiwara Y, Suzu S, Eto M, et al. Macrophage infiltration and its prognostic relevance in clear cell renal cell carcinoma. Cancer Sci. 2011;102(7):1424-31.

10.Lester SR, Cordell KG, Rosebush MS, Palaiologou AA, Maney P. Peripheral giant cell granulomas: a series of 279 cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014;118(4):475-82.

11.Franco-Barrera MJ, Zavala-Cerna MG, Fernández-Tamayo R, Vivanco-Pérez I, Fernández-Tamayo NM, Torres-Bugarín O. An update on peripheral ossifying fibroma: case report and literature review. Oral Maxillofac Surg. 2016;20(1):1-7.

12.Barzegari A, Mirdar SH, Ranaei M. The effect of swimming training and exposure to nicotne derived nitrosamine ketone (NNK) on the immunohistochemical response of tumor-associated macrophages in wistar rats. J Sport Exerc Physiol. 2019;12(2):67-79. [In Persian]

13.Aghbali AA, Akbarzadeh A, Kouhsoltani M. The role of macrophages and eosinophils in reactive lesions of the oral cavity. J Oral Maxillofac Pathol. 2018;22(1):147.

14.Flórez-Moreno GA, Henao-Ruiz M, Santa-Sáenz DM, Castañeda-Peláez DA, Tobón-Arroyave SI. Cytomorphometric and immunohistochemical comparison between central and peripheral giant cell lesions of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(5):625-32.

15.Lázare H, Peteiro A, Pérez Sayáns M, Gándara-Vila P, Caneiro J, García-García A, et al. Clinicopathological features of peripheral ossifying fibroma in a series of 41 patients. Br J Oral Maxillofac Surg. 2019;57(10):1081-5.

16.García de Marcos JA, García de Marcos MJ, Arroyo Rodríguez S, Chiarri Rodrigo J, Poblet E. Peripheral ossifying fibroma: a clinical and immunohistochemical study of four cases. J Oral Sci. 2010;52(1):95-9.

17.Han HY, Kang NK, Ryu MH. Immunohistochemical study on expression of mast cell and macrophage in irritation fibroma. J Korean Soc Dent Hyg. 2013;13(1):174-80.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]

18.Shaker SA, Ayuob NN, Hajrah NH. Cell talk: a phenomenon observed in the keloid scar by immunohistochemical study. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2011;19(2):153-9.
19.Desai KM, Kheur S, Ghoshal S, Govindool SR. Diverse Roles of Macrophages in Oral Inflammatory and Benign Lesions - A Narrative Review. Oral Maxillofac Pathol J. 2022;13(2):146-9.
20.Kumar VV, Krishanappa SJ, Prakash SG, Channabasaviah GH, Murgod S, Pujari R, et al. Quantification and Correlation of Angiogenesis with Macrophages by Histomorphometric Method in Central and Peripheral Giant Cell Granuloma: An Immunohistochemical Analysis. J Clin Diagn Res. 2016;10(3):ZC01-5.
21.Błochowiak K, Farynowska J, Sokalski J, Wyganowska-Świątkowska M, Witmanowski H. Benign tumours and tumour-like lesions in the oral cavity: a retrospective analysis. Postepy Dermatol Alergol. 2019;36(6):744-51.
22.de Almeida AS, Kato CNO, Jácome-Santos H, Pinheiro JJ, Mesquita RA, Abreu LG. A retrospective analysis of oral and maxillofacial lesions in children and adolescents reported in two different services. J Clin Exp Dent. 2021;13(9):e894-e905.
23.Soyele OO, Ladeji AM, Adebiyi KE, Adesina OM, Aborisade AO, Olatunji AS, et al. Pattern of distribution of reactive localised hyperplasia of the oral cavity in patients at a tertiary health institution in Nigeria. Afr Health Sci. 2019;19(1):1687-94.

[DOI: 10.22088/jbums.27.1.2]