

بررسی بالینی عفونت‌های ویروسی دهان بعد از شیمی درمانی در مبتلایان به بدخیمی‌های خونی و لنفاوی

• دکتر فرزانه آقاسینی
•• دکتر نیلوفر حیدری سراج

چکیده

در سالهای اخیر دانش پزشکی شاهد پیشرفت‌های قابل ملاحظه‌ای در درمان بیماری‌های بدخیم بوده است. ظهور روشهای نوین درمانی نظیر، شیمی درمانی، اشعه درمانی و ایمنی درمانی در بیماران مبتلا به انواع نئوپلاسم علاوه بر آنکه در مواردی بهبودی کامل بیماران را باعث شده و یا بر طول عمر آنها افزوده است مشکلات عدیده‌ای را نیز برای بیماران و پزشکان ایجاد کرده است عفونت‌های ویروسی دهان در بیمارانی که تحت شیمی درمانی قرار می‌گیرند در اکثر موارد مورد توجه قرار نمی‌گیرد. لذا بر آن شدیم که به بررسی عفونت‌های ویروسی در بیماران بستری و تحت شیمی درمانی در بخش‌های خون بیمارستان‌های امیراعلم و امام خمینی تهران بپردازیم و در این راستا ۸۴ بیمار مبتلا به انواع لوسمی (CLL, CML, ALL, AML) و لنفوم (هوچکین و غیرهوچکین) را در فاز Immunosuppression بعد از شیمی درمانی بمدت سه ماه مورد بررسی قرار دادیم که در این بیماران میزان ابتلا به عفونت‌های ویروسی HSV درصد پایین تری را نسبت به مطالعات مشابه در دیگر کشورها نشان می‌داد.

مقدمه

عفونت‌های ویروسی دهان اغلب در مبتلایان به سرطان که شیمی‌درمانی دریافت می‌کنند بیماری‌وناخوشی قابل ملاحظه‌ای ایجاد می‌کند. بیماران علاوه بر مشکلات بیماری خود باید درد شدیدی را نیز تحمل کنند که به آنها اجازه غذاخوردن و یا نوشیدن نمی‌دهد و اگر درمان نشود ضایعات دهانی می‌تواند بصورت موضعی پیشرفت کرده، آماس مری، پنومونی، آنسفالیت و بیماری منتشر بدهد و یا محلی بالقوه برای رشد عفونت ثانویه باکتری یا قارچی شود، با این وجود در اکثر موارد مورد توجه قرار نمی‌گیرد و متخصصین خون و سرطان به اهمیت آن درپیش آگهی واحساس سلامت بیمار واقف نیستند. Redding¹ در سال ۱۹۹۰ ۱۰ مطالعه در طی ۱۲ سال روی ضریب شیوع HSV دهانی در بیمارانی که تحت شیمی درمانی بودند انجام داد. Nikoskelainen نیز ۲۴۴ بیمار تحت درمان با داروهای ضدلوسمیک را در سال ۱۹۹۰ مورد بررسی قرار داد.

بیماران و روشها

برای بررسی بالینی عفونت‌های ویروسی در میان بیماران تحت شیمی درمانی به بیمارستان‌های امیراعلم و امام خمینی مراجعه کردیم. اکثر بیمارانی که بدلیل بدخیمی بستری شده بودند را بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی و لنفاوی تشکیل می‌دادند و بیماران با بدخیمی‌های سایر اعضا بیشتر بطور سرپایی در درمانگاه درمان می‌شدند، در طی مدت ۳ ماه ۸۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. کلیه بیماران این گروه در روز اول و یا دوم بستری شدن مورد معاینه دهانی از جهت وجود هرگونه ضایعه قرار می‌گرفتند و بعد از معاینه کلی، از آنها تاریخچه‌ای در مورد عفونت‌های عودکننده گرفته می‌شد. شرح کاملی از معاینه دهانی از بافت نرم و دندانی، وجود عفونت قارچی، آبسه دندانی، پوسیدگی‌ها، مشکلات پرپروتتال، وجود

• اسنادبار گروه بیماری‌های دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
•• رزیدنت گروه اطفال دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

درصد پایین تری را نشان می‌دهد. همچنین عفونت دهانی در ۴۲٪ بیماران لوسمیک (۲۵ بیمار از ۵۹ بیمار مبتلا به CLL، CML، ALL، AML) که در فاز رمیسیون (ایجاد شده توسط شیمی درمانی) و یا عود بیماری بودند و یا اینکه به علت لکونی بستری بودند مشاهده گردید. Dreizen با بررسی بر روی ۱۵۰۰ بیمار لوسمیک که درمان ضدسرطانی شده بودند در ۱۳۲ بیمار (۹٪) عفونت دهانی HSV را شناسایی کرد.^{۱۱} که در مقایسه با بررسی‌های انجام شده توسط ما، درصد پایین تری را نشان می‌دهد.

همچنین سعی شد میان میزان کاهش تعداد گلبولهای سفید در حال گردش خون در دوره رمیسیون (ایجاد شده توسط شیمی درمانی) با زمان بروز عفونت دهانی HSV ارتباطی پیدا شود. با آغاز دوره شیمی درمانی در تعداد گلبولهای سفید کاهشی ایجاد می‌شود که حداکثر این کاهش از روز ۱۲ بعد از آغاز شیمی درمانی تا روز ۲۱ بعد از آغاز شیمی درمانی می‌باشد همچنین در دو گروه از بیماران دارای تظاهرات و فاقد تظاهرات دهانی HSV، تفاوت بارزی از جهت کاهش تعداد گلبولهای سفید مشاهده نگردید و در هر دو گروه بعد از روز ۱۲ کاهش چشمگیری در تعداد گلبولهای سفید داشتند و حتی در بعضی از روزها میانگین تعداد گلبولهای سفید در بیماران مبتلا به عفونت دهانی HSV از تعداد بالاتری برخوردار است.

در ضمن در ۱۷ بیمار بعد از آغاز شیمی درمانی، حداکثر تا ۳ روز پس از اینکه تعداد گلبولهای سفید زیر ۲۰۰۰ بود نیز عفونت دهانی HSV مشاهده گردید. پس می‌توان گفت هنگامی که تعداد گلبولهای سفید به زیر ۲۰۰۰ برسد، امکان بروز عفونت دهانی HSV بالا می‌رود و با توجه به اینکه زمان بروز ضایعات در بیماران از روز ۷ تا ۲۱ بعد از آغاز شیمی درمانی بود و بطور متوسط روز ۱۳ بعد از آغاز شیمی درمانی زمان بروز عفونت HSV بوده است و این پس از کاهش تعداد گلبولهای سفید به علت شیمی درمانی است. پس کاهش تعداد گلبولهای سفید می‌تواند با زمان بروز عفونت دهانی HSV دارای ارتباط مستقیم باشد (نمودار ۴ و ۵).

پروتز دندانی و هرگونه زخم و تغییر رنگ و خونریزی از دهان برای هر بیمار بطور جداگانه به همراه نتیجه آزمایشات خونی (شامل میزان WBC، HB، RBC، PLT) و در صورتی که افتراقی گلبولهای سفید آنها وجود داشت ثبت می‌گردید. زمان آغاز درمانهای مختلف چه درمانهای ضدسرطانی و چه درمانهای حفاظتی از جمله تجویز دهان شویه‌ها، آنتی بیوتیک‌ها، ضدویروس‌ها، کورتیکواستروئیدها و زمان آغاز و پایان هر درمان، میزان دوز و نحوه تجویز برای هر بیمار یادداشت می‌شد. سعی می‌شد بیماران تا حدود یک ماه و بیشتر از آغاز درمانهای ضد سرطانی پیگیری شوند که در حدود ۹۰٪ بیماران حداقل تا ۲۱ روز مورد بررسی قرار گرفتند. در طی این مدت هرگونه تغییر در وضعیت سلامتی و اوضاع دهانی بیماران بدقت مورد نظر قرار می‌گرفت. همچنین شرح حال مختصری از علت مراجعه اولیه بیمار، مدت زمان بیماری، سابقه قبلی شیمی درمانی و علت مراجعه حال حاضر بیمار ثبت می‌گردید.

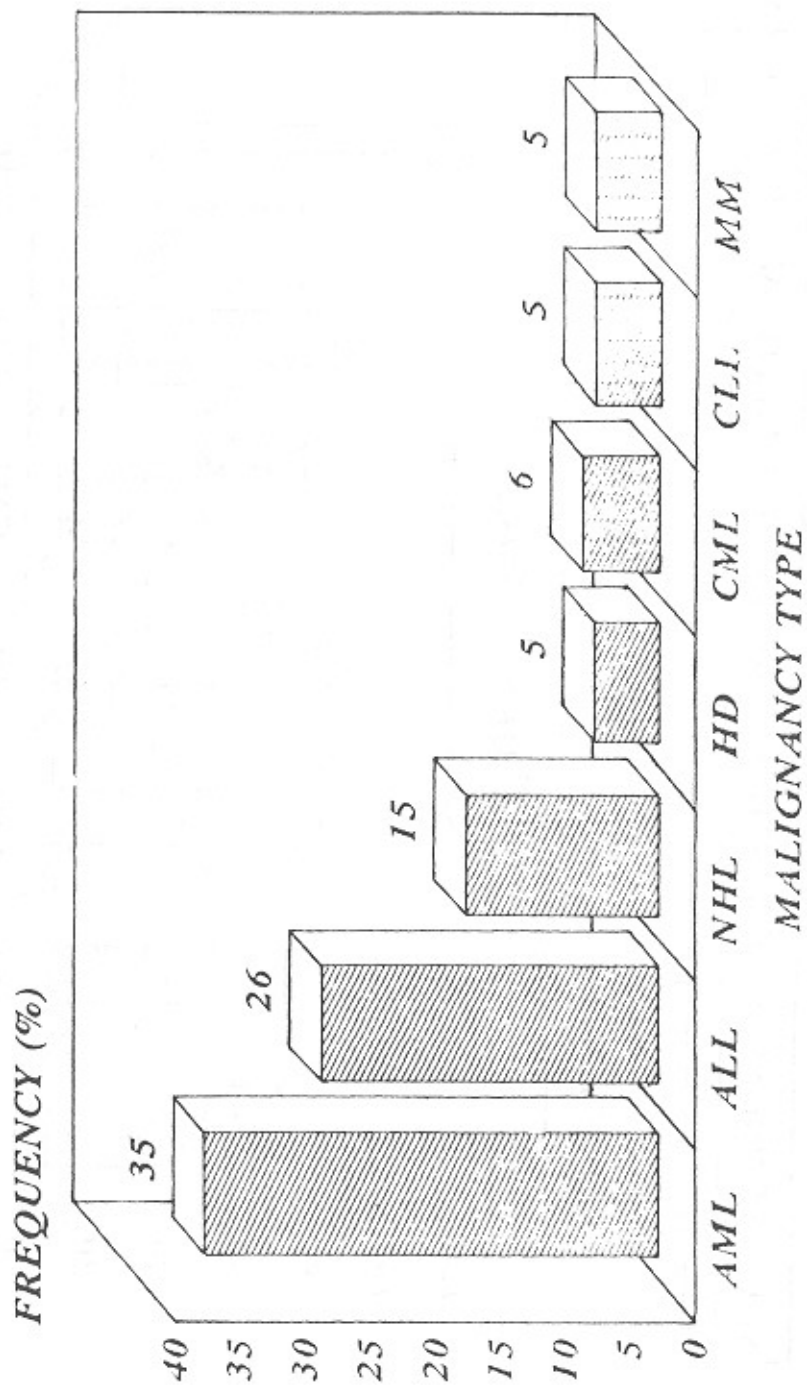
نتایج

از میان ۸۴ بیمار بررسی شده به روش Chincial Trial ۵۵ نفر (۶۵٪) مرد و ۲۹ نفر (۳۵٪) زن بودند. ۳۵٪ بیماران مبتلا به AML ۲۶٪ مبتلا به ALL ۱۰٪ مبتلا به NHC، ۵٪ مبتلا به HD و ۶٪ مبتلا به CML، ۵٪ مبتلا به CLL و ۵٪ مبتلا به MM بودند (نمودار ۱ و ۲). سن متوسط مردان ۴۰ سال و سن متوسط زنان ۳۰ سال بود (نمودار ۳).

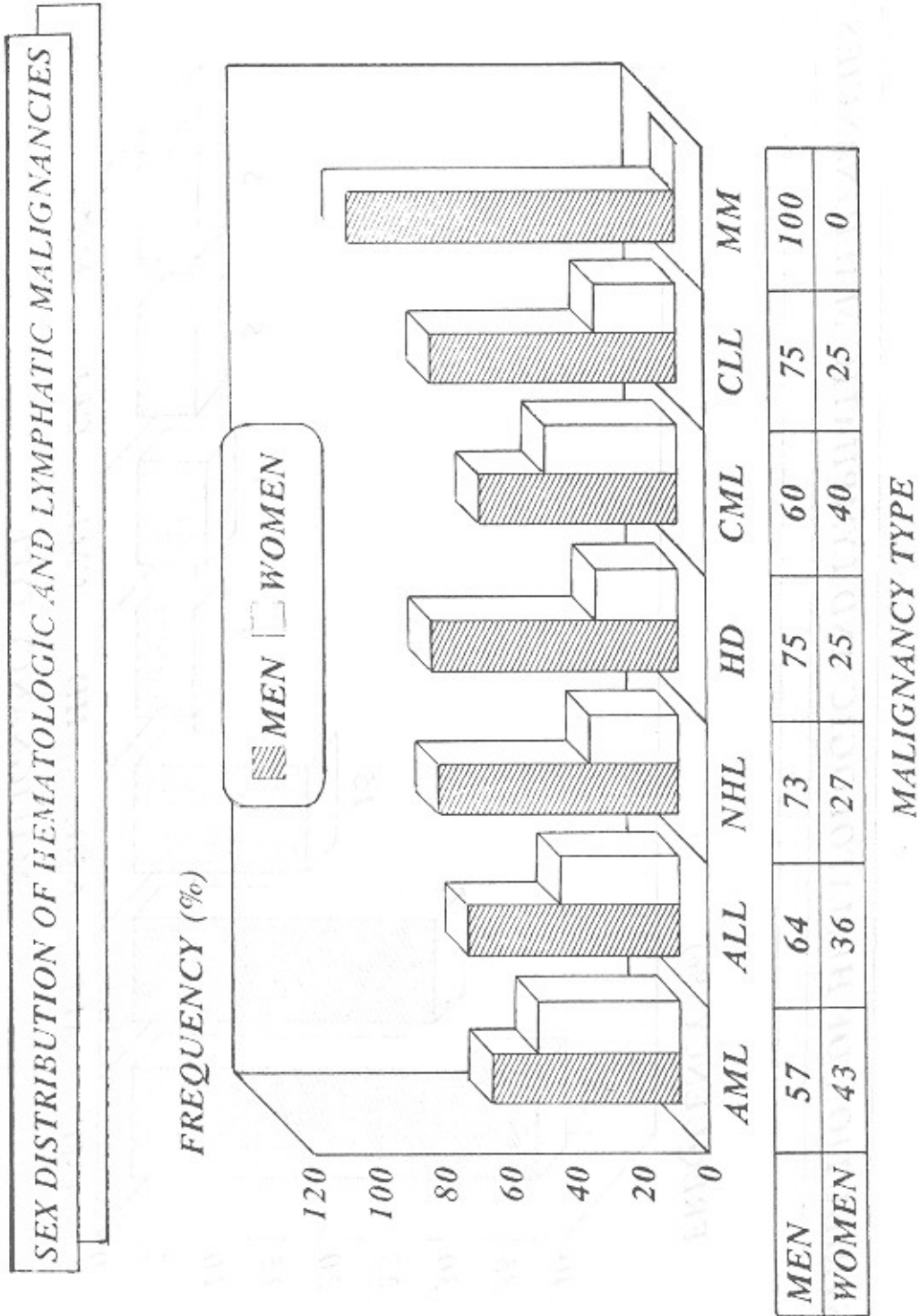
بحث

از ۸۴ بیمار مورد بررسی ۲۹ بیمار (۳۵٪) دچار عفونت‌های دهانی HSV بودند که این میزان در بیماران تحت شیمی درمانی ۲۰ بیمار (۳۲٪) بوده است. Redding میزان فعال شدن مجدد را در بیمار اینکه تحت شیمی درمانی بودند بین ۵۰ تا ۹۰٪ ذکر می‌کند.^{۱۱} همچنین Rand، Seto و Montgomery آن را بین ۳۷٪ تا ۵۷٪ اعلام می‌کنند.^{۱۲} پس بنا براین نتیجه بدست آمده در بررسی‌های ما

DISTRIBUTION OF HEMATOLOGIC AND LYMPHATIC MALIGNANCIES

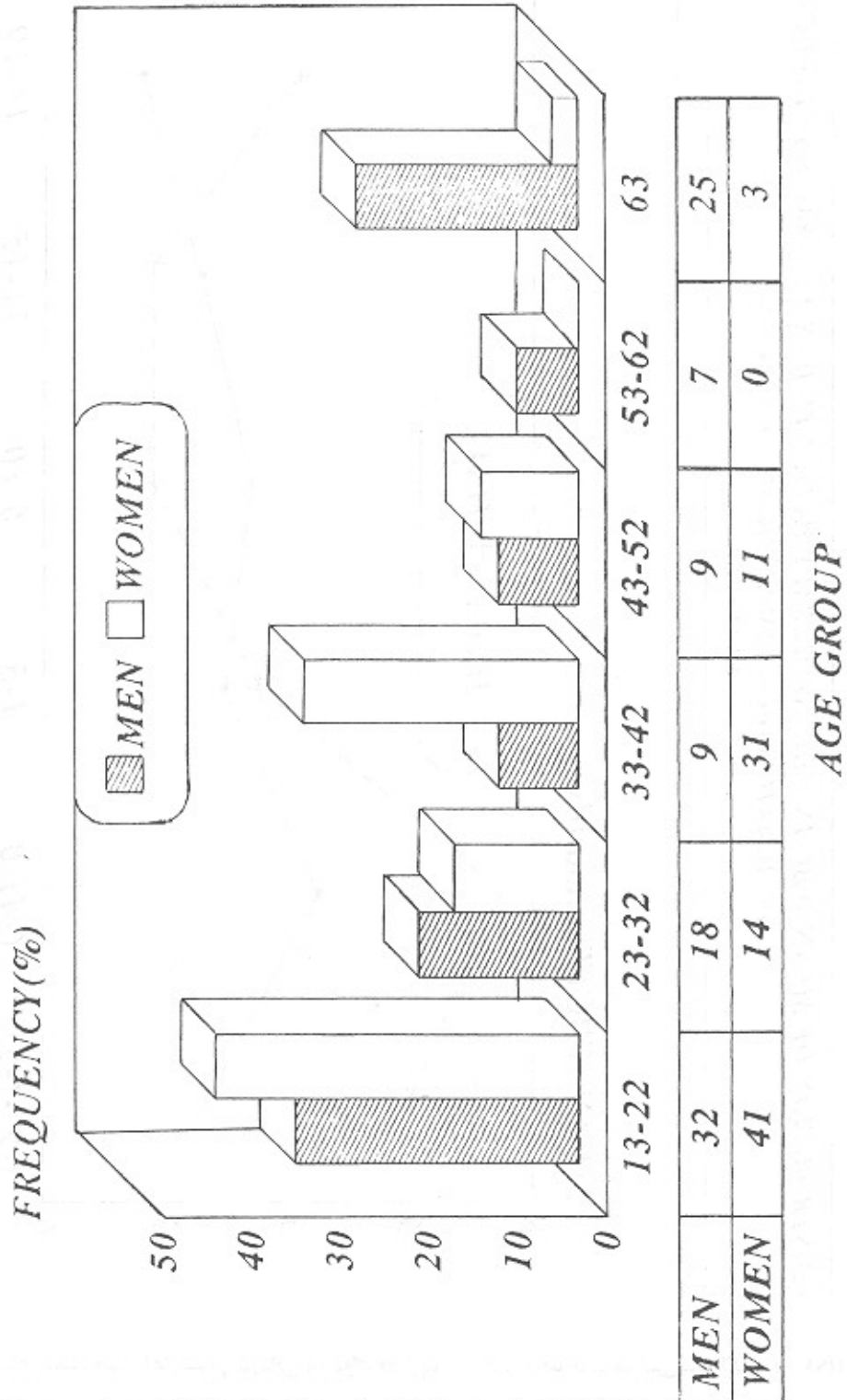


نمودار ۱- فراوانی نسبی بدخیمی های خونی و لنفاوی

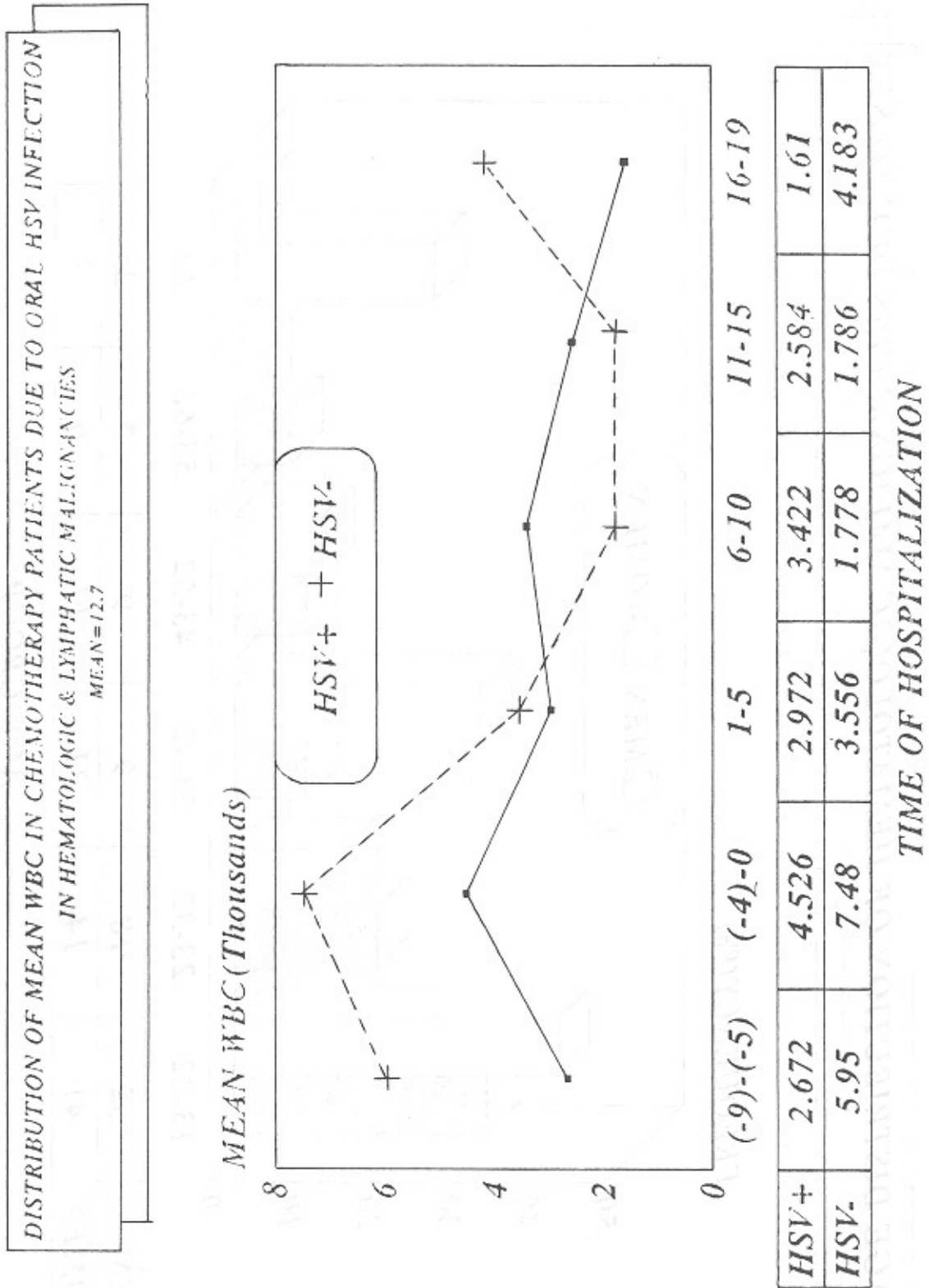


نمودار ۲- فراوانی نسبی بدخیمی‌های خونی و لنفاوی بر حسب جنس

AGE DISTRIBUTION OF HEMATOLOGIC MALIGNANCIES DUE TO SEX



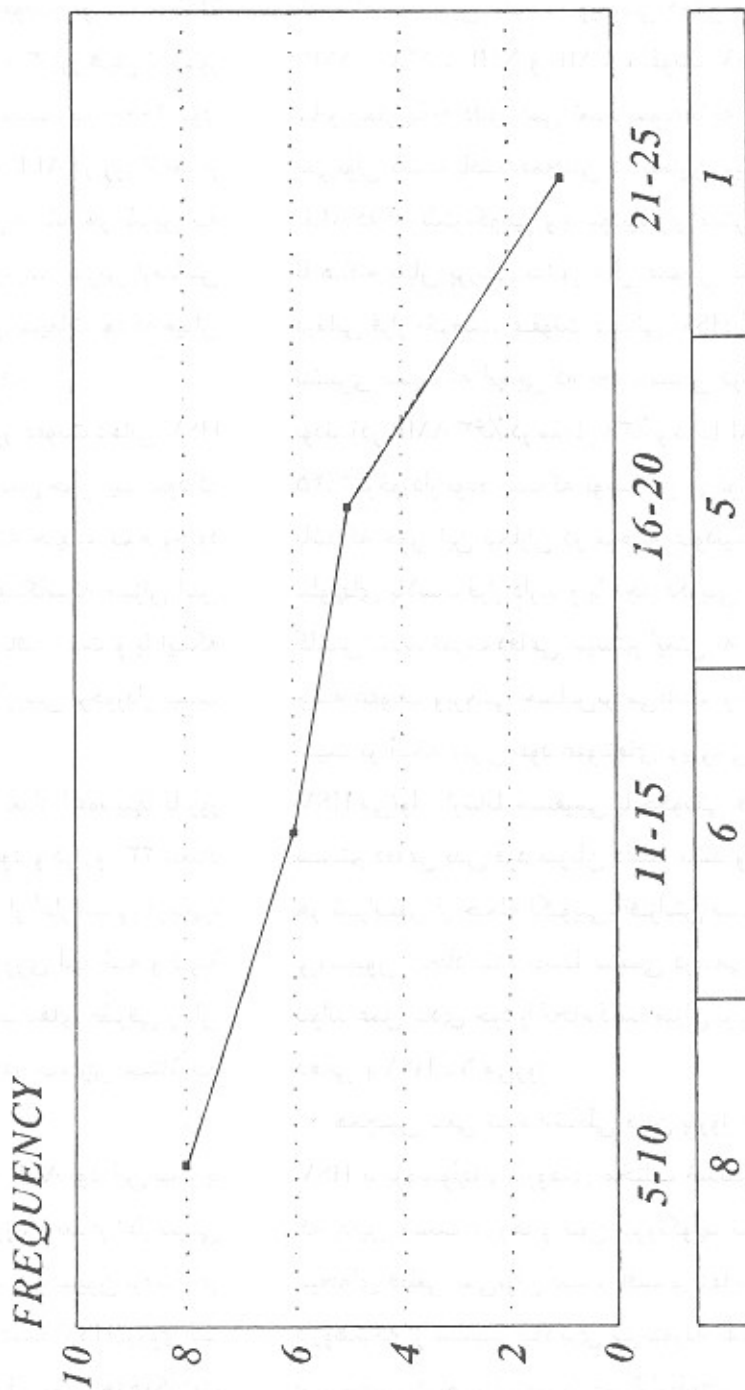
نمودار ۳- فراوانی نسبی بیماران با بدخیمی های خونی و لنفاوی بر حسب سن و جنس



نمودار ۴- تغییرات شمارش گلبولهای سفید بعد از آغاز شیمی درمانی در دو گروه از بیماران دارای ضایعات هرپسی سیمپلکس (HSV+) و فاقد ضایعات هرپس سیمپلکس (HSV). 0- صفر نمایانگر روز آغاز شیمی درمانی می باشد.

DISTRIBUTION OF COMPLICATIONS OCCURENCE INTERVAL
IN HEMATOLOGIC & LYMPHATIC MALIGNANCIES

MEAN = 12.7



نمودار ۵- تعداد بیماران باضایعات دهانی عفونت هرپس سیمپلکس بعد از شیمی درمانی بر حسب روز بروز ضایعه

همچنین، با توجه به اطلاعات جمع‌آوری شده می‌توان گفت که شایعترین عفونت ویروسی دهان در مبتلایان به ALL، AML، NHL و CML عفونت HSV می‌باشد در سایر بیماریها به دلیل کمی تعداد نمونه‌ها به نتیجه‌ای قطعی نمی‌توان دست یافت همچنین در بیماران مبتلا به AML و ALL که به علت لکوپنی و یا عودبیماری بستری شده بودند و تا هنگام پایان بررسی بدلیل حال عمومی بد تحت شیمی درمانی قرار نگرفتند. عفونت دهانی HSV از میزان وقوع بیشتری نسبت به آنهایی که تحت شیمی درمانی قرار گرفته بودند (در AML ۶۳٪ در مقابل ۲۸٪ و در ALL ۶۷٪ در مقابل ۴۵٪) برخوردار بوده است که توجیه آن می‌تواند بدین صورت باشد که چون این بیماران در مرحله عودبیماری و افزایش سلولهای بلاست قرار دارند و یا دچار لکوپنی می‌باشند بدلیل کاهش شدید قدرت دفاعی سیستم ایمنی به انواع عفونت‌ها از جمله عفونت ویروسی حساس‌تر می‌باشند و این خود دلیلی اسیت بر اینکه میزان عود عفونت‌های ویروسی دهان از جمله HSV می‌تواند ارتباط مستقیمی با چگونگی فعالیت سلولهای سیستم دفاعی بدن فرد میزبان داشته باشد و چنانچه تحت هر شرایطی از جمله لکوپنی، افزایش سلولهای بلاست ورمیسیون (ایجاد شده توسط شیمی درمانی) این سیستم نتواند عمل عادی خود را انجام دهد. میزان بروز و عود عفونت دهانی HSVq بالا می‌رود.

همچنین سعی شده ارتباطی میان بروز عفونت دهانی HSV یا پروتکولها و داروهای مختلف ضدسرطانی پیدا شود که بدلیل وسعت داروها و تنوع پروتکولها تجویز شده به نتیجه‌ای قطعی نمی‌توان دست یافت و تنها می‌توان گفت در داروهائیکه از سمیت بالاتری برخوردار هستند و کاهش شدیدتری در میزان شمارش گلبولهای سفید می‌دهند عفونت‌های HSV بیشتر مشاهده گردیده است که از این جمله می‌توان از آرابین، وین کریستن، متوتروکسات، داثونوروبیسین، دوکسوروبیسین، دگزامتازون و پردنیزون نام برد.

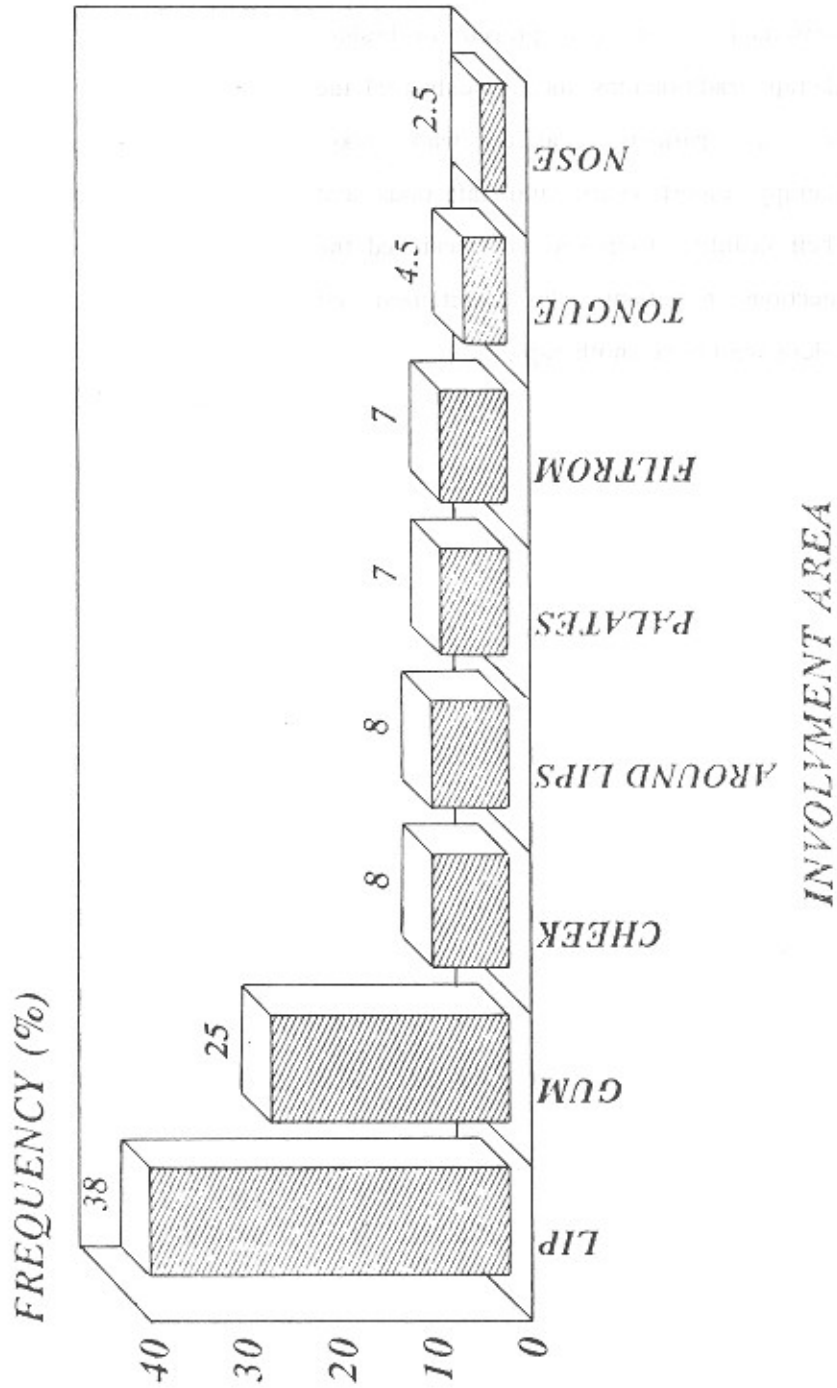
همچنین از ۷ بیماریکه بطور همزمان تحت اشعه درمانی و شیمی درمانی بودند، ۲ بیمار دچار عفونت عودکننده HSV گردیدند که در این دو بیمار نیز در ۲ و ۳ روز قبل از بروز ضایعات دهانی شمارش گلبولهای سفید زیر ۲۰۰۰ بود. همچنین در یک زن ۲۱ ساله مبتلا به ALL در روز ۷ بعد از آغاز شیمی درمانی در کام نرم ضایعاتی مشابه هر پانژین به همراه دیسفاژی و گلو درد مشاهده گردید. آخرین آزمایش CBC بیمار مربوط به ۶ روز قبل از بروز ضایعات بود که میزان شمارش گلبولهای سفید بیمار ۱۷۰۰ بود.

همچنین سعی شد ارتباطی بین بروز عفونت دهانی HSV با کاهش تعداد لنفوسیت‌های در حال گردش خون پیدا شود که متأسفانه به دلیل کم بودن نمونه‌ها (به جهت عدم وجود تشخیص افتراقی گلبولهای سفید در هنگامیکه میزان این سلولها به دلیل شیمی درمانی کاهش یافته است و یا اینکه دچار تغییرات تنوپلاستیک می‌باشد) از ارزشی برخوردار نیست و تنها به گزارش ۲ نمونه می‌پردازیم.

در مردی ۲۰ ساله مبتلا به ALL تعداد لنفوسیتها تا روز ۱۹ بعد از آغاز شیمی درمانی بالا بود و در روز ۲۳ تعداد لنفوسیتها کاهش یافت و در روز ۲۵ بعد از آغاز شیمی درمانی، وزیکولهای عفونت عودکننده HSV بر روی لب، لثه و گونه بیمار ظاهر گردید و همچنین در کناره‌های طرفی زبان بیمارنمایی مانند بروز عفونت HSV در بیماران مبتلا به AIDS دیده شد.

بیمار دوم مردی ۳۲ ساله و مبتلا به ALL بود. این بیمار با وجود بالا بودن شمارش لنفوسیتها تا روز ۱۹ بعد از آغاز شیمی درمانی (لنفوسیتها از نوع بلاست و فاقد فونکسیون بودند)، در روز هشتم دچار روزیکولهای عفونت‌عودکننده HSV بر روی لب گردید. در این مورد مقاله‌ای مشابه جهت مقایسه مشاهده نگردید. همچنین شایعترین محل بروز ضایعات HSV در بیماران به ترتیب عبارت بود از لب، لثه‌ها، گونه، اطراف دهان، کام، کناره‌های زبان و مخاط بینی (نمودار ۶).

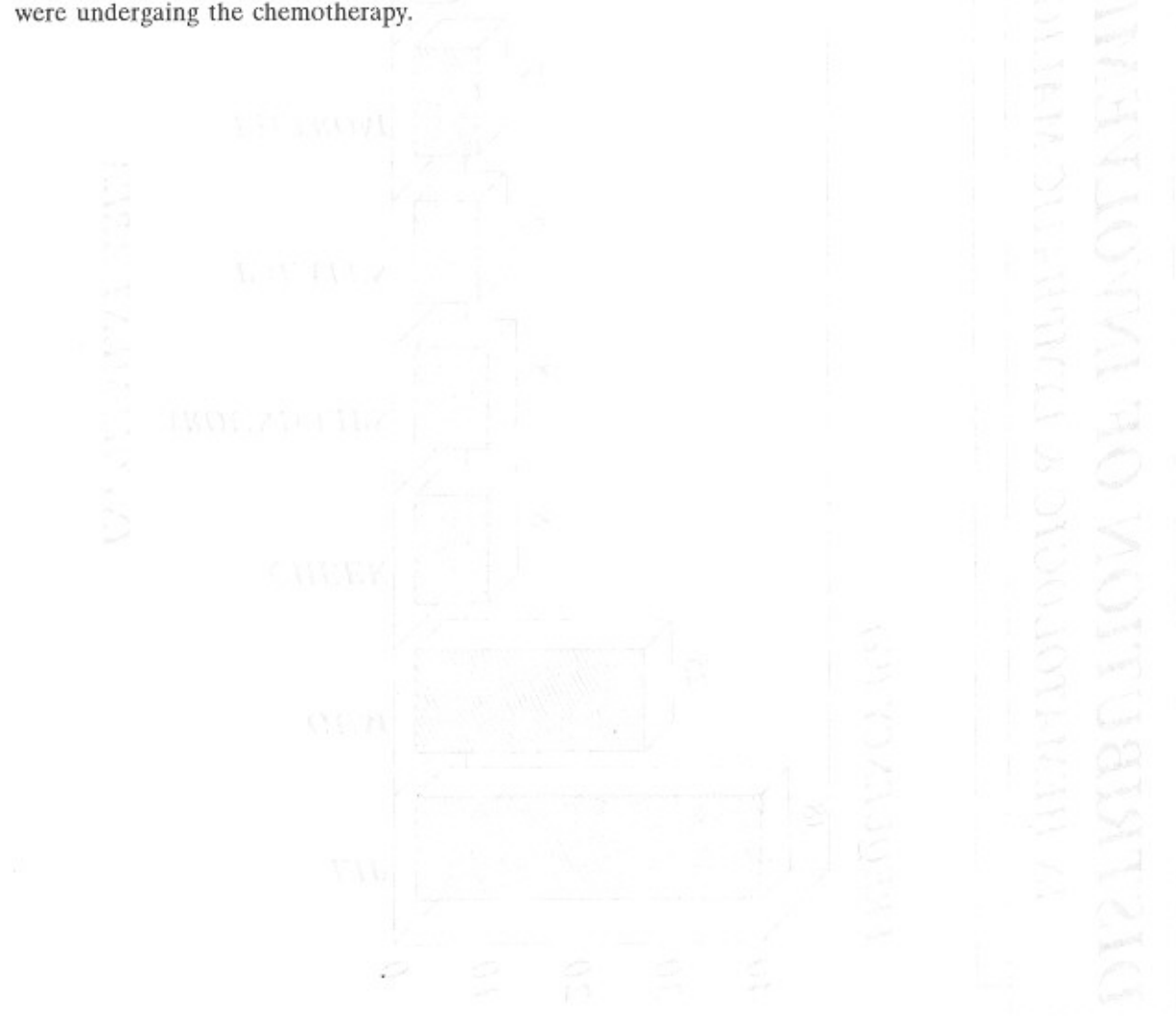
**DISTRIBUTION OF INVOLVEMENT AREA
IN HEMATOLOGIC & LYMPHATIC MALIGNANCIES**



نمودار ۶- فراوانی نسبی محل بروز ضایعات هرپس سیمپلکس در بیماران مبتلا به بدخیمی های خونی و لنفاوی

Abstract

In recent years medical sciences have advanced more reasonably. Using new procedures besides chemotherapy, radiotherapy and, etc enhanced the prognosis of patients. Patients who takes chemotherapy almost bears viral infectious and worst their healthy. Therefore we researched the viral infectious in patients who hospitalized and were undergaing the chemotherapy.



توزیع ویروس‌های عفونی در بیماران تحت شیمی‌درمانی

REFERENCES

1. Clark, Brater. (1990): *Goth, S. Medical Pharmacology*, 702-710
2. Dreizen, S., (1986): Quantitative Analysis of the Complications of the Antileukemia Chemotherapy. *Oral Surg, Oral Med. Oral Path.* 62: 650-653.
3. Goodman and Gilman's. (1991): *Goodman and Gilman's Pharmacological basis of therapeutics* V.2, 8th ed. 114-483-6.
4. Harrison's, T. (1994): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 2, 13th ed. 1618-1784-1829.
5. Hoffman, R. Beng Ey,; (1991): *Hematology, Basic Principles and Practice*, 225-252-638-1137.
6. Keyed, Friedman HM, (1990): *Internal Medicine for Dentistry*. sec. ed, 101-110-387-93.
7. Montgomery MT, Redding SW, (1986): the Incidence of Oral Herpes Simplex Infection in Patients Undergoing Cancer Chemotherapy. *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.* 61: 238-42.
8. Nikoskelainen J, (1990): Oral Infection Related to Radiation and Immunosuppressive Therapy. *J Clin Periodontal* 17; 504-507.
9. Redding SW, (1990): Role of HSV Reactivation in Chemotherapy Induced *Oral Mucositis Monogr - Natl - Cancer - Inst.* 103-5.