Comparative Evaluation of Apoptotic and Mitotic Indexes in Lichen Planus, Lichenoid Lesion and Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity by using Hematoxylin and Eosin Staining

Mahsa Bayati[1], Massoumeh Zargaran[2*], Abbas Moghimbeigi[3]

1. Student of Dentistry, Faculty of Dentistry, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran ORCID ID: 0000-0003-1234-5615

2. Associate Professor, Department of Oral and Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran(Corresponding author),Tel: 087-33668770

ORCID ID: 0000-0002-8843-2590, E-mail: massoumehzargaran@gmail.com

3. Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Health, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran ORCID ID: 0000-0002-3803-3663

ABSTRACT

Background and Aim: Oral lichen planus (OLP) and oral lichenoid lesion(OLL) are suggested as premalignant lesions capable of transforming into oral squamous cell carcinoma (OSCC). However, their malignant potential is a matter of controversy. Since alterations in the cell proliferation and apoptosis are indicators of malignant transformation the aim of this study was to investigate apoptotic and mitotic indexes in lichen planus, lichenoid lesion and squamous cell carcinoma of the oral cavity by using Hematoxylin and Eosin (H&E) staining.

Material and Method: Apoptotic index (AI) and mitotic index (MI) were determined in H&E slides of 20 cases of epithelial hyperplasia (group A), 29 cases of OLP (group B), 13 cases of OLL (group C) and 28 cases of OSCC (group D).

Results: There was a significant difference in AI and MI among the four groups ($p<0.001$). Pairwise comparison of the groups showed only insignificant difference in AI between group B and groups C($P=0.52$). There was no significant difference in MI between group B and group C, between group B and group A as well as between group C and group A ($p>0.05$).

Conclusion: The results of the present study revealed that apoptotic and mitotic indexes in OLP and OLL were significantly less than that of OSCC possibly due to the different nature of OLP and OLL. Although, it seems that these results did not indicate occurrence of malignant transformation in OLP and OLL. Further and more comprehensive studies are required to reach a definitive conclusion in this regard.

Key words: Hematoxylin-Eosin, Apoptosis, Mitosis, Oral lichen planus, Oral squamous cellc, Oral lichenoid lesion

Received: Feb 6, 2020 **Accepted:** Apr 10, 2021

How to cite the article: Mahsa Bayati, Massoumeh Zargaran, Abbas Moghimbeigi.Comparative Evaluation of Apoptotic and Mitotic Indexes in Lichen Planus, Lichenoid Lesion and Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity by using Hematoxylin and Eosin Staining. SJKU 2021;26(7):86-96.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

بررسی مقایسه ای شاخص آپوپتوتیک و میتوتیک در لیکن پلان، ضایعه لیکنوئید و اسکواموس سل کارسینومای حفره دهان به روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین

مهسا بیاتی[۱]، معصومه زرگران[۲]، عباس مقیم بیگی[۳]

۱.دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران .کد ارکید: ۵۶۱۵-۱۲۳۴-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۲.دانشیار، گروه پاتولوژی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۶۸۷۷۰ پست الکترونیک: massoumehzargaran@gmail.com ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۸۴۳-۲۵۹۰

۳.استاد، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۳۸۰۳-۳۶۶۳

چکیده:

سابقه و هدف: لیکن پلان دهانی (Oral lichen planus) و ضایعه لیکنوئید دهانی(Oral lichenoid lesion) بعنوان ضایعات پیش بدخیم با قابلیت تبدیل شدن به اسکواموس سل کارسینومای دهانی (Oral squamous cell carcinoma) پیشنهاد شده اند. اگرچه پتانسیل بدخیمی آنها مورد اختلاف نظر میباشد. از آنجا که تغییرات در تکثیر سلولی و آپوپتوزیس شاخصه وقوع بدخیمی بشمار میروند هدف از این مطالعه بررسی مقایسه ای شاخص آپوپتوتیک و میتوتیک در لیکن پلان، ضایعه لیکنوئید و اسکواموس سل کارسینومای حفره دهان به روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) بود.

روش بررسی: شاخص آپوپتوتیک (AI) و شاخص میتوتیک (MI) در لامهای H&E ۲۰ نمونه هیپرپلازی اپیتلیالی (گروه A) ، ۲۹ نمونه OLP (گروه B)، ۱۳ نمونه OLL (گروهC) و ۲۸نمونه OSCC(گروه D) تعیین شد.

یافته ها: AI و MI بین ۴ گروه مورد مطالعه تفاوت آماری معنی داری داشت (p<۰/۰۰۱). در بررسی دو به دویی گروهها، AI فقط بین گروه B و C تفاوت معنادار نداشت(p = ۰/۵۲). همچنین تفاوت MI بین گروههای BوC، AوB، و همچنین AوC معنادار نبود(p>۰/۰۵).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد شاخصهای آپوپتوتیک و میتوتیک در OLP و OLL بطور معناداری کمتر از OSCC است که احتمالا میتواند بدلیل ماهیت متفاوت این دو ضایعه از OSCC باشد. گرچه بنظر می رسد این نتایج تغییر بدخیمی در OLP و OLL را پیشنهاد نمیکنند اما نتیجه گیری قطعی در این خصوص مستلزم انجام مطالعات بیشتر و جامع ترمیباشد.

کلمات کلیدی: هماتوکسیلین-ائوزین، آپوپتوزیس ، میتوزیس، لیکن پلان دهانی، اسکواموس سل کارسینومای دهانی، ضایعه لیکنوئید دهانی.

وصول مقاله:۹۸/۱۱/۱۷ اصلاحیه نهایی:۹۹/۱۲/۲۴ پذیرش:۱۴۰۰/۱/۲۱

مقدمه

کارسینوم سلول سنگفرشی دهان (OSCC) شایعترین سرطان ناحیه سر وگردن بشمار میرود که با ناتوانی و مرگ و میر قابل توجه بیماران مبتلا همراه است. علت اصلی این امر نیز در اکثر موارد شناسایی دیر هنگام OSCC میباشد(۱). سرطان زایی (کارسینوژنزیس) در حفره دهان فرایندی چند مرحله ای بوده و بسیاری ازکارسینوماهای سلول سنگفرشی از یک ضایعه پیش سرطانی ایجاد میشوند (۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

لیکن پلان دهانی (OLP) ، یک بیماری اتوایمیون مزمن التهابی اپیتلیوم سنگفرشی مطبق و از شایعترین شرایط درماتولوژیک است که حفره دهان را درگیر میسازد(۳،۴). این ضایعه در نمای هیستوپاتولوژی با تخریب لایه بازال به همراه ارتشاح نواری شکل و شدید لنفوسیت ها (با ارجحیت لنفوسیت های T) بلافاصله در مجاورت اپی تلیوم مشخص می شود (۴،۵).

ضایعه لیکنوئید دهانی (OLL) یکی دیگر از بیماریهای شایع با واسطه سیستم ایمنی است که به لحاظ بالینی و هیستوپاتولوژیک بسیار شبیه به OLP می باشد. برخلاف OLP که اتیولوژی آن بدرستی شناخته نشده، برای OLL عامل ایجاد کننده چون مصرف برخی از داروها یا تماس مخاط با یک فلز مانند آمالگام ترمیم های دندانی بیان شده است (۶،۷).

امکان وقوع تغییرات (ترانسفورماسیون) بدخیمی در OLP و OLL مطرح میباشد هرچند این بمعنای پیشرفت حتمی ضایعات به سمت سرطانی شدن نیست. برای تشخیص هرچه سریعتر OSCC بویژه در مراحل اولیه ایجاد آن شناخت مکانیسم های زمینه ای که احتمالا شاخص ترانسفورماسیون بدخیمی OLP وOLL بشمار می روند لازم است(۳).

آپوپتوزیس به معنای مرگ سلولی برنامه ریزی شده است. این پروسه که در فرآیندهای پاتولوژیک و فیزیولوژیک رخ میدهد با حذف سلولهایی که DNA آنها بشدت آسیب دیده و سلولهای بیمار(۸،۹) بعنوان یک سپر حفاظتی در برابر ایجاد تومور عمل میکند(۱۰). وقوع تغییرات ژنتیکی و عملکرد ناصحیح مسیرهای پیام رسانی آپوپتوزیس می تواند منجر به تغییرات بدخیمی گردد چراکه به سلول در زمانیکه بهتر است تخریب شود یا موقتا تقسیمش(با هدف ترمیم DNA) متوقف گردد، اجازه تکثیرمیدهد(۱۰،۱۱).

تکثیر(پرولیفراسیون)کنترل نشده سلولی مشخصه دیگر ضایعات سرطانی و پیش سرطانی است که ناشی از افزایش میتوز و میتوز غیرطبیعی میباشد. میتوز به پروسه تقسیم سلولی گفته میشود که منجر به ایجاد دوسلول دختری مشخص از یک سلول(مادری) میشود(۱۲،۱۳).

پروتئین های متعددی در سازوکارهای تنظیم کننده آپوپتوزیس(چون BAX، P53) و پرولیفراسیون سلولی (مانند، PCNA و cyclin D1) شرکت دارند(۲،۱۴،۱۵) که تغییر در بروز و عملکرد آنها نقش مهمی در کارسینوژنزیس ایفاء کرده و میتوانند بعنوان نشانگر های ترانسفورماسیون بدخیمی استفاده شوند(۲،۱۵،۱۶،۱۷).

در مطالعه Oliveira Alves و همکاران (۱۷) بروز P53 و در مطالعه Nafarzadeh و همکاران(۱۴) بروز BAX بین ضایعات OLP و OSCC تفاوت معناداری نداشت. آنها این یافته را مرتبط با وجود یک محیط مطلوب به نفع وقوع کارسینوژنزیس در OLP بیان نمودند.

de Sousa و همکاران گزارش کردند با بروز PCNA در بیش از ۵۰٪ سلولهای یک لیکن پلان دهانی احتمال ترانسفورماسیون بدخیمی در آن افزایش مییابد(۱۵). در مطالعه ای دیگر بروز سیکلین D1 در بیشتر از ۳۵٪ سلولهای OLP بعنوان تکثیر بی رویه سلولی (مشابه OSCC) پیشنهاد شد(۲).

در این مطالعات و اکثر مطالعات مشابه از روشهای رنگ آمیزی هیستوشیمی، ایمونوهیستوشیمی ویا روش های آنزیمی استفاده شده است(۲،۱۰،۱۴،۱۵). روش های اختصاصی که می توانند پیچیده، وقت گیر و گران باشند، ضمن آنکه بعضا نه تنها ماهیت ضایعات بلکه عوامل متعدد دیگری چون روشهای غیر استاندارد در نگهداری بافتها، مشکلات تکنیکی ، تفاوت در روشها و دستوالعمل های رنگ آمیزی یا مواد بکار برده شده میتوانند بر نتایج حاصل از این شیوه های بررسی تاثیرگذار باشند(۲،۱۸).

با توجه به مزایای روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین/ H&E که البته یک روش غیراختصاصی میباشد (چون سادگی پروسه، معمول بودن آن در تمام آزمایشگاه های

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

پاتولوژی، عدم نیاز به مواد و نشانگرهای اختصاصی)، نماهای تعریف شده هیستوپاتولوژیک برای آپوپتوز و میتوز در اسلایدهای H&E و از همه مهمتر عدم دستیابی به مطالعه ای مشابه پژوهش حاضر با هدف تعیین و مقایسه شاخص آپوپتوتیک و میتوتیک در لیکن پلان، ضایعه لیکنوئید و اسکواموس سل کارسینومای حفره دهان با استفاده از رنگ امیزیH&E انجام شد شاید که به اطلاعات مفیدی در خصوص وضعیت این دو شاخص در ضایعات پیش بدخیم OLP و OLL در مقایسه با OSCC دست یابیم.

روش بررسی

این مطالعه از نوع گذشته نگر و توصیفی- تحلیلی بود که به روش مقطعی انجام شد. پس از بررسی آرشیو بخش پاتولوژی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان طی یک دوره ۵ ساله (۱۳۹۴-۱۳۸۹) نمونه ها براساس مندرجات پرونده و گزارش آسیب شناسی بیماران انتخاب شدند. سپس اسلایدهای H&E بیماران استخراج و جهت تأیید تشخیص مجدداً توسط پاتولوژیست دهان، فک و صورت با میکروسکوپ نوری , Olympus BX41 مورد بازبینی قرار گرفت. جهت تائید تشخیص ضایعات OLP و OLL از معیار های تعریف شده توسط (Eisenberg۱۹) وVan der Waal و Van der Meij(۷) استفاده شد. تشخیص و طبقه بندی هیستوپاتولوژیک ضایعات OSCC نیز بر اساس معیار های WHO (درجه تمایز سلولهای تومورال) بود(۲۰).

نمونه های واجد تغییرات دیسپلازی (بغیر از نمونه های OSCC) ، مشکوک از نظر تشخیص، با ثبوت نامناسب، دارای خونریزی و نکروز کنار گذاشته شدند. همچنین ثبت ریسک فاکتورهای مداخله گر چون مصرف سیگار، الکل، درمان قبلی ضایعات یا تشخیص همزمان ضایعات دیگر همراه با نمونه های اصلی جزء معیارهای خروج از مطالعه بود (۲).

در نهایت مجموعا تعداد ۹۰ نمونه انتخاب شدند. ۲۰ نمونه با تشخیص هیپرپلازی اپی تلیالی(گروهA)، این نمونه ها در نمای میکروسکوپی فاقد التهاب و تغییرات دیسپلاستیک بودند. بدلایل اخلاقی و عدم وجود بلوک پارافینی از بافت نرمال این گروه بعنوان گروه کنترل مطالعه در نظر گرفته شدند. ۲۹ نمونه OLP از نوع اروزیو (گروه B) ، ۱۳ نمونهOLL مرتبط با ترمیم آمالگام (گروه C) و ۲۸ نمونه OSCC (گروهD) که متشکل از ۲۳ نمونه دارای تمایز خوب و ۵ مورد با درجه تمایز ضعیف بودند. در هرنمونه درصد تعداد میتوز و آپوپتوز شمارش شده در ۱۰۰۰ سلول اپیتلیالی (بزرگنمایی ۴۰۰×) بترتیب بعنوان شاخص میتوتیک(MI) و شاخص آپوپتوتیک(AI) تعیین شد. نماهای آپوپتوتیک بر اساس معیار های هیستوپاتولوژیک تعریف شده قبلی در نظر گرفته شدند چون:

جمع شدگی(شیرینکیج) سلول، جداشدن سلول از سلولهای مجاور، قطعات هسته ای/سیتوپلاسمی، ساختارهای متشکل از اجسام ائوزینوفیلیک بزرگ فاقد مواد هسته ای(اجسام سیوت/کلوئید)(۸،۱۶،۲۱).

در نمونه های گروه کنترل، OLP و OLL تنها سلولهای آپوپتیک لایه های بازال و پارابازال شمارش شدند. از شمارش سلولهای آپوپتیک در لایه های فوقانی تر اجتناب گردید چراکه میتوانست ناشی از تمایز نهایی کراتینوسیتها باشد(۹). برای OSCC عمقی ترین جزایر و آشیانه های تومورال در نقطه برخورد (اینترفیس) با استروما بررسی شدند. از شمارش در نواحی نکروزه(۱۶)، مرکزی تومور، مرواریدهای کراتینی و کراتین سازی اختصاصی داخل سلولی اجتناب گردید.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

معیارهای تعریف شده توسط Ankle و همکاران(۱۲) و Kesarkar و همکاران (۱۳) برای تعیین نماهای میتوتیک استفاده شد که بطور خلاصه بشرح ذیل بود: سلولهای با کروموزوم متراکم و فاقد غشای هسته ای(پروفاز)، کروموزومهای متراکم با تشکیل زوائد مو مانند واضح که در امتداد یک خط فرضی بنام دوک/صفحه استوایی قرار گرفته اند(متافاز)، تبدیل شدن این کروموزوم به دو بخش کروموزومی جداگانه(کروموزومهای دختری) و حرکت بسمت قطب های مخالف(آنافاز)، ایجاد پوشش هسته ای در اطراف کروموزومهای دختری ، بازسازی هسته ها، چین خوردگی سلول از وسط تا زمانیکه به دو سلول دختری تقسیم و جدا گردد(تلوفاز).

آنالیز آماری:

با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ شاخص های میتوتیک و آپوپتوتیک بین ۴ گروه و بصورت دو دویی بین گروههای مورد مطالعه بترتیب توسط آزمونهای One-way ANOVA و Tukey مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. در هر یک از گروه ها ارتباط/ عدم ارتباط بین این دو شاخص با ضریب همبستگی پیرسون بررسی گردید. در همه آزمونها سطح معنی داری کمتر از ۰،۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

یافته های مربوط به توزیع فراوانی نمونه ها (جنس ،سن ،محل ضایعه) در جدول ۱ ارائه شده است. جدول ۲ شاخص AIوMI را در گروهها را نشان میدهد(شکلهای ۱تا ۳).

جدول ۱: توزیع فراوانی سن، جنس و محل ضایعات به تفکیک گروههای مورد مطالعه

جدول ۲ : مقایسه شاخص آپوپتوتیک (AI) و میتوتیک (MI) بین گروههای مورد مطالعه

گروه	تعداد	جنس		AI	سن		MI						محل ضایعه					
		مرد	زن	انحراف معیار± میانگین	میانگین ± انحراف معیار	کام	زبان	ریج آلوئولار	کف دهان	مخاط باکال	رترو- مولارپد	لثه	مخاط لبیال
		(٪)	(٪)										
A	۲۰	۶ (۳۰/۰۰)	۱۴ (۷۰/۰۰)		۴۸/۲۰ ± ۱۴/۸۹	۱	۵	۲	۰	۸	۲	۲	۰
B	۲۹	۶ (۲۰/۶۸)	۲۳ (۷۹/۳۱)		۴۳/۲۸ ± ۷/۶۱	۰	۰	۰	۰	۱۹	۰	۱۰	۰
C	۱۳	۲ (۱۵/۳۸)	۱۱ (۸۴/۶۱)		۴۸/۹۱ ± ۱۳/۴۳	۰	۴	۰	۰	۳	۱	۳	۲
D	۲۸	۱۵ (۵۳/۵۷)	۱۳ (۴۴/۸۲)		۶۱/۵۳ ± ۱۳/۲۱	۳	۸	۶	۳	۷	۰	۱	۰

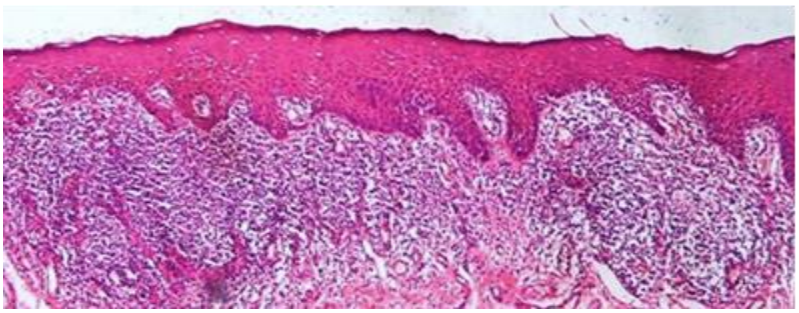
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

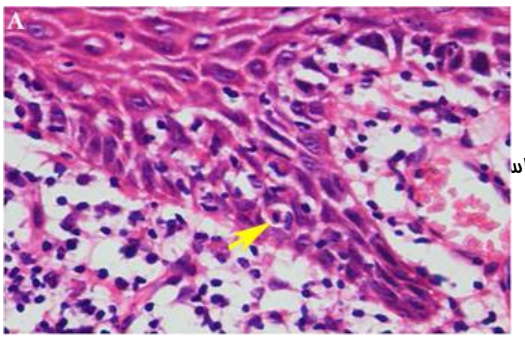
A	۲۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
B	۲۹	۰/۳۱±۰/۱۷	۰	۱	۰/۰۶±۰/۰۷	۰	۰/۲
C	۱۳	۰/۶۶±۰/۳۸	۰/۲	۱/۶	۰/۰۶±۰/۰۹	۰	۰/۲
D	۲۸	۱/۲۶±۰/۶۴	۰/۴	۲/۹	۱/۲۳±۰/۹۸	۰/۴	۴/۷

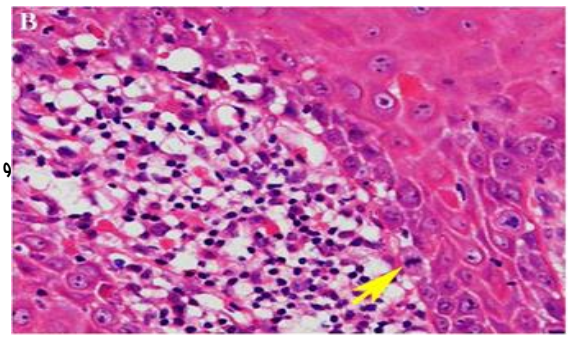
AI بین ۴ گروه تفاوت آماری معنی داری داشت (p<۰/۰۰۱). در بررسی دوبدو بین گروهها، AI در گروه D با این شاخص در هر یک از گروههای A ، B و C تفاوت آماری معنی داری داشت (p<۰/۰۰۱). این شاخص بین گروه C و A (p<۰/۰۰۱) همچنین بین گروه B و A (P=۰/۰۴۱) دارای تفاوت آماری معنا دار بود اما بین گروههای B و C (P=۰/۰۵۲) تفاوت آماری معنی داری نداشت.

MI بین ۴ گروه تفاوت آماری معنی داری داشت (p<۰/۰۰۱). در بررسی دوبدو بین گروهها، MI گروه D با MI تعیین شده در هر یک از گروههای A، CوB دارای تفاوت آماری معنی داری بود (p<۰/۰۰۱)، اما این شاخص بین گروههای B و C (P=۱/۰۰۰) ، گروههای B و A (P=۰/۹۸) و همچنین گروههای C و A (P=۰/۹۹) تفاوت آماری معنی دار نداشت. به لحاظ آماری درهیچیک از گروههای D,B,C ارتباطی معنادار بین AIو MI دیده نشد. (r= -۰/۳۵ ، P= ۰/۲۳ : گروهC ; ۰/۳۵ r=، P= ۰/۰۵۷ :گروه B ; r= -۰/۲۱ ، P= ۰/۲۷ :گروه D)



شکل ۱: نمای هیستوپاتولوژیک لیکن پلان دهانی، رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۱۰۰ برابر)

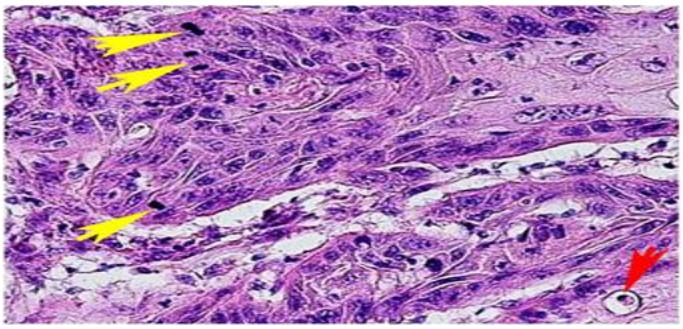




[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

شکل ۲: نمای هیستوپاتولوژیک آپوپتوزیس (A) و میتوز (B) در لیکن پلان دهانی ، رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۴۰۰ برابر)



شکل ۳: نمای هیستوپاتولوژیک میتوز (فلشهای زرد رنگ) و آپوپتوزیس(فلش قرمز رنگ) در اسکواموس سل کارسینومای دهانی ، رنگ آمیزی H&E (بزرگنمایی ۴۰۰ برابر)

بحث

لیکن پلان دهانی و ضایعه لیکنوئید دهان که به لحاظ بالینی و هیستوپاتولوژیک بسیار شبیه به OLP میباشد بعنوان ضایعاتی پیش سرطانی با قابلیت تبدیل شدن به OSCC مطرح میباشند(۳،۵).

با توجه به آنکه تغییرات غیرطبیعی(Abnormality) در بروز و عملکرد سازوکارهای تنظیم کننده آپوپتوزیس و پرولیفراسیون سلولی از اولین شاخصه های تغییرات بدخیمی بشمار میروند (۱۵،۱۶) در این مطالعه دو شاخص آپوپتوتیک و میتوتیک در ضایعات OLL،OLP و OSCC به روش رنگ آمیزی H&E مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

مشابه مخاط نرمال دهانی در مطالعه Bloor و همکاران(۸) در هیچیک از نمونه های هیپرپلازی اپیتلیالی مطالعه حاضر سلولهای آپوپتوتیک مشاهده نشدکه میتواند حاکی از وجود یک تعادل (بالانس) همئوستاتیک سلولی در این ضایعات باشد. این بالانس سبب میشود تولید سلول تحت پروسه ای بشدت کنترل شده صورت گیرد بطوریکه منجر به تولید سلولهای زیادی یا ناقص نگردد(۸،۱۱). در مقابل برخی مطالعات(۹،۱۰،۱۱،۲۱) آپوپتوزیس را (هر چند به میزان کم) در بافت نرمال گزارش نمودند. این تفاوت میتواند مرتبط با تکنیک بکار برده شده جهت تعیین سلولهای آپوپتوتیک(۹،۱۰،۱۱)، مطالعه بر روی ضایعات غیر دهانی(۱۱) و شاید از همه مهمتر تفاوت در ناحیه انتخاب شده جهت شمارش سلولهای آپوپتیک(۱۰،۱۱) باشد. Tanda وهمکاران (۱۰) بر خلاف پژوهش حاضر سلولهای آپوپتیک در لایه خاردار را در مطالعه خود لحاظ نمودند.

در مطالعه Tobón-Arroyave و همکاران(۲۱) AI نمونه های مخاط نرمال (لامهای H&E) هرچند بسیار کم (۰/۰±۰۲/۰۴) بود، اما برخلاف مطالعه حاضر صفر نبود. این تفاوت شاید به این دلیل باشد که آپوپتوزیس هم یک واقعه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

نسبتا کوتاه است (کل این پروسه تقریبا ۳ ساعت بطول می انجامد) و هم در سرتاسر یک بافت بصورت همزمان اتفاق نمی افتد(۸). بنابراین ضمن اندک بودن تعداد سلولهای آپوپتوتیک در بافتهایی با وضعیت همئوستازیس سلولی نرمال بنظر میرسد مشاهده این سلولها در بافتهای مذکور بسیار وابسته به شانس نیز باشد.

در مطالعه حاضر AI در OLP و OLL از گروه کنترل به طور معناداری بیشتر بود. بطور مشابه AI بین گروههای OLP و کنترل(مخاط نرمال) در مطالعه Tobón-Arroyave و همکاران (۲۱) تفاوت معنادار داشت اما در مطالعه Tanda و همکاران(۱۰) این تفاوت معنادار نبود (احتمالا بدلیل تکنیک استفاده شده در شناسایی سلولهای آپوپتیک و شمارش این سلولها در لایه خاردار).

بیشتر بودن AI درگروههای OLP و OLL نسبت به گروه هیپرپلازی اپیتلیالی احتمالا ناشی از التهاب مزمن موجود در این دسته از ضایعات است. در ارتشاح التهابی این ضایعات سلولهای لنفوسیت T سیتوتوکسیک فعال میتوانند از طریق مکانیسمهای احتمالی زیر سبب مرگ کراتینوسیتهای لایه بازال شوند:

-ترشح TNFα توسط سلولهای لنفوسیت T و اتصال آن به رسپتورش (TNFα-R1) که بر روی سطح کراتینوسیتها قرار دارد.

-اتصال لیگاند CD95 (CD95L) سطح لنفوسیت های T به CD95 سطح کراتینوسیت ها.

(TNFα-R1 و CD95 شناخته شده ترین گیرنده های مرگ در سطح سلول هستند که بعد از اتصال فعالیت آنها برای ارسال پیامهای آپوپتوتیک و شروع فرایند مرگ سلولی آغاز میشود).

-ورود گرانزیم B ترشح شده توسط لنفوسیت هایT به کراتینوسیتها از طریق پرفورین و القای منافذ در غشای این سلولها.

همگی این مکانیسمها آبشار کاسپاز، آنزیم های عامل و اجرا کننده آپوپتوزیس، را که منتج به مرگ کراتینوسیت ها میشود فعال میکنند(۴).

در این مطالعه AI در OSCC بطور معناداری از سایر گروهها بیشتر بود و مشابه مطالعه Walker وهمکاران (۱۱) (صرفنظر از محل ضایعات) این شاخص از ضایعات خوش خیم، پیش بدخیم تا کارسینومای مهاجم روند افزایشی داشت .

در وضعیتهایی با ارتشاح التهابی مزمن برخی از مولکولها و رادیکالهایی که توسط سلولهای التهابی تولید میشوند میتوانند به DNA سلولهای اپیتلیالی آسیب برسانند (۵). در سلولهای صدمه دیده مکانیسم ها و سیستم های ترمیم DNA فعال شده، چرخه سلولی را متوقف میکنند تا ژنوم آسیب دیده ترمیم شود اما اگر صدمه به DNA شدید و غیر قابل برگشت باشد پروسه آپوپتوزیس جهت حذف سلول آغاز میشود (۱۷،۲۳). شاخص آپوپتوتیک کمتر OLP و OLL (نسبت به OSCC) میتواند حاکی از آن باشد که DNA آسیب دیده از التهاب در سلولهای این ضایعات اکثرا در حد ترمیم پذیر بوده و فقط در تعداد اندکی از سلولها این صدمه غیر قابل بازگشت بوده است. از سوی دیگر تعداد بیشتر سلولهای آپوپتوتیک در OSCC میتواند معرف وجود تعداد بیشتر سلولهای با DNA شدیدا آسیب دیده (سلولهای موتاسیون یافته) در توده تومور باشد.

سازوکار چرخه سلولی دارای مکانیسم دقیق بوده و شدیدا تحت کنترل میباشد. بهم خوردن تنظیمات (دیسرگولیشن) این چرخه نقش مهمی در ایجاد بسیاری از سرطانها بازی میکند(۱۲،۱۳). در مطالعه حاضر احتمالا بدلیل برقراری وضعیت ثبات و همئوستاتیک در گروه کنترل، MI در تمامی نمونه های آن صفر بود. این شاخص درگروههای OLP و OLL ازگروه کنترل بیشتر بود. Tobón-Arroyave وهمکاران (۲۱) نیز در گروه OLP ، MI بیشتری را نسبت به گروه کنترل گزارش نمودند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

مکانیسم های این افزایش پرولیفراسیون هنوز بخوبی شناخته نشده است اما همچون آپوپتوزیس ممکن است با آزاد شدن واسطه های التهابی و سیتوکاینهای اختصاصی از سلولهای التهابی مرتبط باشد(۲۴). گزارشاتی مبنی بر اینکه سلولهای اپیتلیالی میتوانند به آسیب ناشی از سلولهای التهابی با افزایش میزان پرولیفراسیون پاسخ دهند وجود دارد(۸). البته بر اساس یافته های مطالعه حاضر بنظر می رسد برخلاف پرولیفراسیون کنترل نشده در OSCC مکانیسمهایی حفاظت کننده مانع از تکثیر بی رویه سلول در OLP و OLL میشوند. در این مطالعه شاخص میتوتیک در ضایعات مذکور نسبت به OSCCبطور معناداری بسیار کمتر بود.

در هیچیک ازگروههای OLP ، OLL و OSCC مطالعه حاضر ارتباطی معنادار بین AI وMI وجود نداشت ضمن آنکه در هر سه گروه AI از MI بیشتر بود. این یافته درگروههای OLP و OLL شاید بدلیل نوع بالینی نمونه های انتخاب شده بود. ضایعات OLP در این مطالعه همگی از نوع اروزیو بوده و نمای بالینی تمامی نمونه های OLL نیز اریتماتوز ثبت شده بود. بیشتر بودن آپوپتوزیس از میتوز و عدم جبران آن توسط تکثیر سلولی(به استناد عدم وجود ارتباط معنی دار بین AI وMI) میتواند دلیلی برای کم شدن ضخامت اپیتلیوم و نمای اروزیو/اریتماتوز آنها باشد. آپوپتوزیس در این ضایعات سلولهای لایه بازالی را که مسئول بازسازی (رژنراسیون) اپیتلیوم هستند، از بین میبرد(۲۵).

در کارسینوماهای دهانی انتشار هتروژنی از سلولها (دیپلوئید و آناپلوئید) وجود دارد. برخی از این سلولها سطح ترمیم DNAموثری نداشته، واجد عدم ثبات هسته بوده و کمتر تحت آپوپتوزیس قرار میگیرند (آناپلوئیدها) و در برخی دیگر(دیپلوئیدها) سازوکار آپوپتوزیس اتفاق می افتد(۲۶). عدم ارتباط معنادار بین AI و MI در OSCC میتواند حاکی از وجود همزمان جمعیتهای سلولی هتروژن مستقل از یکدیگر در ضایعه باشد. بطوریکه گروهی از سلولها در حال تکثیر بوده و در برخی دیگر آپوپتوزیس القا شده است. بعلاوه این یافته در OSCC، یک توده تومورال بدخیم که بر اساس عدم موازنه بین تکثیر و آپوپتوزیس سلولهای موتاسیون یافته بوجود آمده، منطقی بنظر میرسد.

نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد شاخصهای آپوپتوتیک و میتوتیک در OLP و OLL بطور معناداری کمتر از OSCC است که احتمالا میتواند بدلیل ماهیت متفاوت این دو ضایعه ازOSCC باشد.گرچه بنظر می رسد این نتایج تغییر بدخیمی در OLP و OLL را پیشنهاد نمی کنند اما با توجه به محدودیتهای مطالعه حاضر چون حجم کم نمونه ها و تعداد گروههای مورد مطالعه بویژه عدم دسترسی به گروهی از نمونه های OLP و OLL که دچار ترانسفورماسیون بدخیمی شده باشند جهت تعیین روند تغییرات در تعداد نماهای میتوتیک و آپوپتوتیک گروهها، همچنین عدم تایید نتایج این مطالعه بطور همزمان با استفاده از روشهای اختصاصی تر و دقیق تر (بدلیل غیر اختصاصی بودن رنگ آمیزی H&E.) نتیجه گیری قطعی در خصوص تغییر بدخیمی در OLP و OLL از طریق بررسی دو شاخص آپوپتوتیک و میتوتیک مستلزم انجام مطالعات بیشتر و جامع تر میباشد.

تشکر و قدردانی

شایان ذکر است این مقاله منتج از پایان نامه دکتر مهسا بیاتی جهت دریافت دکترای دندانپزشکی از دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان و به راهنمایی دکتر معصومه زرگران می‌باشد. هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان بابت حمایت مالی از این پژوهش (بشماره : ۹۳۰۹۰۴۴۳۵۷) تقدیر و تشکر می‌نمایند

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

منابع

1.Yang Q, Sun H, Wang X, Yu X, Zhang J, Guo B, et al. Metabolic changes during malignant transformation in primary cells of oral lichen planus: Succinate accumulation and tumour suppression. J Cell Mol Med. 2020; 24 (2):1179-88.
2. Zargaran M, Jamshidi SH, Baradaran A, Moghimbeigi A, Alikhass M. Comparative Investigationof Cyclin D1 Expression in Oral Lichen Planus and Squamous Cell Carcinoma by Immunohistochemistery Technique. J Mash Dent Sch 2014; 38(1): 17-28.
3. Acay RR, Felizzola CR, de Araújo N, de Sousa SO. Evaluation of proliferative potential in oral lichen planus and oral lichenoid lesions using immunohistochemical expression of p53 and Ki67. Oral Oncol. 2006; 42 (5):475-80.
4. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. J Oral Pathol Med. 2010; 39(10):729-34.
5. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. Oral Dis. 2008; 14(3):229-43.
6.Mendes GG , Servato JPS, Borges FC, Rosa RR, Siqueira CS, de Faria PR, et al.
Differential metallothionein expression in oral lichen planus and amalgam-associated oral lichenoid lesions. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018; 23(3):e262-e8.
7. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. J Oral Pathol Med. 2003; 32(9):507-12.
8. Bloor BK, Malik FK, Odell EW, Morgan PR. Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999; 88(2):187-95.
9. Brant JM, Vasconcelos AC, Rodrigues LV. Role of apoptosis in erosive and reticular oral lichen planus exhibiting variable epithelial thickness. Braz Dent J. 2008; 19(3):179-85.
10. Tanda N, Mori S, Saito K, Ikawa K, Sakamoto S. Expression of apoptotic signaling proteins in leukoplakia and oral lichen planus: quantitative and topographical studies. J Oral Pathol Med. 2000; 29(8):385-93.
11. Walker F, Adle-Biassette H, Madelenat P, Hénin D, Lehy T. Increased apoptosis in cervical intraepithelial neoplasia associated with HIV infection: implication of oncogenic human papillomavirus, caspases, and Langerhans cells. Clin Cancer Res. 2005; 11(7):2451-8.
12. Ankle MR, Kale AD, Charantimath S.Comparison of staining of mitotic figures by haematoxylin and eosin-and crystal violet stains, in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma. Indian J Dent Res. 2007; 18(3):101-5.
13. Kesarkar K, Tamgadge A, Peirera T, Tamgadge S, Gotmare S, Kamat P. Evaluation of Mitotic Figures and Cellular and Nuclear Morphometry of Various Histopathological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma: Comparative study using crystal violet and Feulgen stains. Sultan Qaboos Univ Med J. 2018; 18(2):e149-54.
14. Nafarzadeh S, Jafari S, Bijani A. Assessment of bax and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma. Int J Mol Cell Med. 2013; 2(3):136-42.
15. de Sousa FA, Paradella TC, Carvalho YR, Rosa LE. Comparative analysis of cell proliferation ratio in oral lichen planus, epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009; 14(11):e563-7.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]

16. Wang LD, Zhou Q, Wei JP, Yang WC, Zhao X, Wang LX, et al. Apoptosis and its relationship with cell proliferation, p53, Waf1p21, bcl-2 and c-myc in esophageal carcinogenesis studied with a high-risk population in northern China. World J Gastroenterol. 1998; 4(4):287-93.
17. Oliveira Alves M, Balducci I, Rodarte Carvalho Y, Cabral L, Nunes F, Almeida J. Evaluation of the expression of p53, MDM2, and SUMO-1 in oral lichen planus. Oral Dis. 2013; 19(8):775-8.
18. Belicza M.Evaluation of morphologically determined apoptotic index. MEDIX. 2012;18(100):148
19. Eisenberg E. Oral lichen planus: A benign lesion. J Oral Maxillo fac Surg 2000; 58(11): 1278 -85.
20. Rivera C, Venegas B. Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). Oncol Lett. 2014; 8(1):7-11.
21. Tobón-Arroyave SI, Villegas-Acosta FA, Ruiz-Restrepo SM, Vieco-Durán B, Restrepo-Misas M, Londoño-López ML. Expression of caspase-3 and structural changes associated with apoptotic cell death of keratinocytes in oral lichen planus. Oral Dis. 2004; 10(3):173-8.
22. Bascones-Ilundain C, Gonzalez-Moles MA, Esparza G, Gil-Montoya JA, Bascones-Martinez A. Significance of liquefaction degeneration in oral lichen planus: a study of its relationship with apoptosis and cell cycle arrest markers. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(5):556-63.
23. Leyva-Huerta ER, Ledesma-Montes C, Rojo-Botello RE, Vega-Memije E. P53 and bcl-2 immunoexpression in patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma.
Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2012; 17(5):e745-50.
24. da Silva Fonseca LM, do Carmo MA. Identification of the Ag-NORs, PCNA and ck16 proteins in oral lichen planus lesions. Oral Dis 2001; 7(6):344-8
25. González-Moles MA, Bascones-Ilundain C, Gil Montoya JA, Ruiz-Avila I, Delgado-Rodríguez M, Bascones-Martínez A. Cell cycle regulating mechanisms in oral lichen planus: molecular bases in epithelium predisposed to malignant transformation. Arch Oral Biol. 2006; 51(12):1093-103.
26. Schwartz JL, Muscat JE, Baker V, Larios E, Stephenson GD, Guo W, et al. Oral cytology assessment by flow cytometry of DNA adducts, aneuploidy, proliferation and apoptosis shows differences between smokers and non-smokers. Oral Oncol. 2003; 39(8):842-54.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.52547/sjku.26.7.86]