



دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده دندانپزشکی

## پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی دندانپزشکی

عنوان:

مقایسه اثر مهاری دهانشویه های کلر هگزیدین و پرسیکا بر

HSV<sub>1</sub> در محیط کشت سلولی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر مهدی داور منش

سرکار خانم دکتر سارا پور شهیدی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر محمد معتمدی فر

جناب آقای دکتر هومن ابراهیمی

مشاور آماری:

دکتر عباس علیپور

نگارش:

دکتر فهیمه رضازاده

سال تحصیلی: تیرماه ۱۳۸۹

مجلس استادن دندانپزشکی شیراز  
تبریز

۱۳۸۹/۹/۱۴

تاریخ: .....

شماره: .....

پوست: .....

## «صورتجلسه دفاع از پایان نامه تخصصی»

جلسه دفاع از پایان نامه تخصصی خانم دکتر فهیمه رضازاده دستیار رشته بیماریهای دهان و

تشخیص تحت عنوان: «مقایسه اثر مهارى دهانشویه های کلرهگزیدین و پرسیکا بر HSV<sub>1</sub> در محیط کشت سلولی» در روز سه شنبه ۸۹/۴/۲۲ ساعت ۱۱ صبح با حضور اعضای محترم هیئت داوری به شرح زیر در سالن شماره ۲ دانشکده دندانپزشکی برگزار گردید و با درجه ..... ممتاز ..... و نمره ...../...../۱۹۸۰ به تصویب رسید.

جناب آقای دکتر داورمنش (استاد راهنما- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص)

سرکار خانم دکتر پورشهیدی (استاد راهنما- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص)

جناب آقای دکتر معتمدی فر (استاد مشاور- دانشیار گروه آموزشی میکروب شناسی دانشکده پزشکی)

جناب آقای دکتر ابراهیمی (استاد مشاور)

جناب آقای دکتر داورمنش (معاون امور تخصصی)

جناب آقای دکتر ضمیری (معاون پژوهشی) (دکتر طلایی)

جناب آقای دکتر پاکشیر (معاون آموزشی)

جناب آقای دکتر امانت (هیئت داوری) (دکتر ...)

## تقدیم به مقام رفیع استاد

جناب آقای دکتر داورمنش

و سرکار فائز دکتر پورشهیدی

که در این مسیر ، مرا از راهنماییهای خود بی نصیب نگذاشتند و نیز در کنار علم ، درس اخلاق نیز از آنها آموختم.

و تقدیم به

جناب آقای دکتر محتمدی فر

و جناب آقای دکتر ابراهیمی

به خاطر کمکهای بیدریغشان در به سرانجام رسانیدن این تحقیق

و تقدیم به ، تمام اساتیدی که در این راه از مضور گرمشان بهره بردم.

## تقدیم به

### پدر و مادر

که در تمام طول عمر مدیون زحمات و مهربانیهای بیمنت آنها فوادم بود.

## تقدیم به

### همسر ، شریک و همراه

که در تمامی لمظات این دوران ، با صبر و تشویق ، گذر از این مرحله را برایم آسان کرد و من نیز با تکیه به این پشتوانه استوار با امید و تلاش مضاعف قدم به خط پایان گذاشتم.

## و در نهایت تقدیم به ثمره زندگیم

### علیرضا

که در شروع زندگی خود ، در کنار ما ، سختیها را تحمل و با لبخند شیرین و پای خود ، امید و شغف تازه ای برای ادامه راه زندگی به ما داد.

## فهرست مطالب

صفحه

عنوان

۱..... چکیده فارسی >

۲..... مقدمه >

کلیات >

۳..... مقدمه ○

۴..... ساختار ویروس ○

۶..... پاتوژنز ○

۹..... اپیدمیولوژی ○

۹..... علائم کلینیکی ○

۱۴..... روشهای تشخیصی ○

۱۵..... درمان ○

۱۸..... کلر هگزیدین ○

۱۹..... پرسیکا ○

۲۲..... پیشینه تمقیق و مروری بر مقالات >

۲۹..... مواد و روش ها >

۳۵..... یافته ها >

۴۵..... بحث >

۵۶..... نتیجه گیری >

۵۷..... چکیده انگلیسی >

۵۸..... منابع >

## فهرست شکل ها :

صفحه	عنوان
۵.....	➤ شکل شماره ۱: سافتار ویروس.....
۶.....	➤ شکل شماره ۲: عفونت اولیه و ثانویه.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۳: ژنژیواستوماتیت هرپتیک اولیه.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۴: هرپس داخل دهانی راجعه.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۵: هرپس لبیالیس راجعه.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۶: herpetic whitlow.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۷: herpetic gladiurom.....
۱۳.....	➤ شکل شماره ۸: عفونت چشمی ناشی از هرپس.....
۱۶.....	➤ شکل شماره ۹: نمونه عملکرد آسیکلویر.....
۱۸.....	➤ شکل شماره ۱۰: دهانشویه کلرهگزیدین.....
۱۹.....	➤ شکل شماره ۱۱: دهانشویه پرسیکا.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۲: محیط انجام مراحل تحقیق.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۳: منبع ذخیره ویروس.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۴: فلاسک کشت سلولی.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۵: ظروف ۲۴ مفره ای محیط کشت.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۶: ظروف ۹۶ مفره ای محیط کشت.....
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۷: سلولهای سالم و طبیعی که اثرات سیتوپاتیک در آنها دیده نمی شود (بزرگنمایی ۴۰۰×) ...
۳۳.....	➤ شکل شماره ۱۸: CPE (اثرات سیتوپاتیک) ایجاد شده توسط HSV (بزرگنمایی ۴۰۰×).....

## فهرست جداول و نمودارها :

- جدول شماره ۱: اثرپرسیکا و کلرهگزیدین قبل از ورود ویروس به سلول..... ۳۷
- جدول شماره ۲: اثرپرسیکا و کلرهگزیدین پس از ورود ویروس به سلول..... ۴۱
- نمودار شماره ۱: بررسی سمیت سلولی آسیکلویر..... ۳۵
- نمودار شماره ۲: بررسی سمیت سلولی پرسیکا..... ۳۶
- نمودار شماره ۳: بررسی سمیت سلولی کلرهگزیدین..... ۳۶
- نمودار شماره ۴: اثرمهارى گروههای مختلف درمانی بر ویروس قبل از ورود به سلول..... ۳۸
- نمودار شماره ۵: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس قبل از ورود به سلول در غلظت ۱/۲..... ۳۹
- نمودار شماره ۶: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس قبل از ورود به سلول در غلظت ۱/۴..... ۳۹
- نمودار شماره ۷: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس قبل از ورود به سلول در غلظت ۱/۸..... ۴۰
- نمودار شماره ۸: اثرمهارى گروههای مختلف درمانی بر ویروس پس از ورود به سلول..... ۴۲
- نمودار شماره ۹: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس پس از ورود به سلول در غلظت ۱/۲..... ۴۳
- نمودار شماره ۱۰: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس پس از ورود به سلول در غلظت ۱/۴..... ۴۳
- نمودار شماره ۱۱: اثرگروههای مختلف درمانی برتیترو ویروس پس از ورود به سلول در غلظت ۱/۸..... ۴۴



## چکیده :

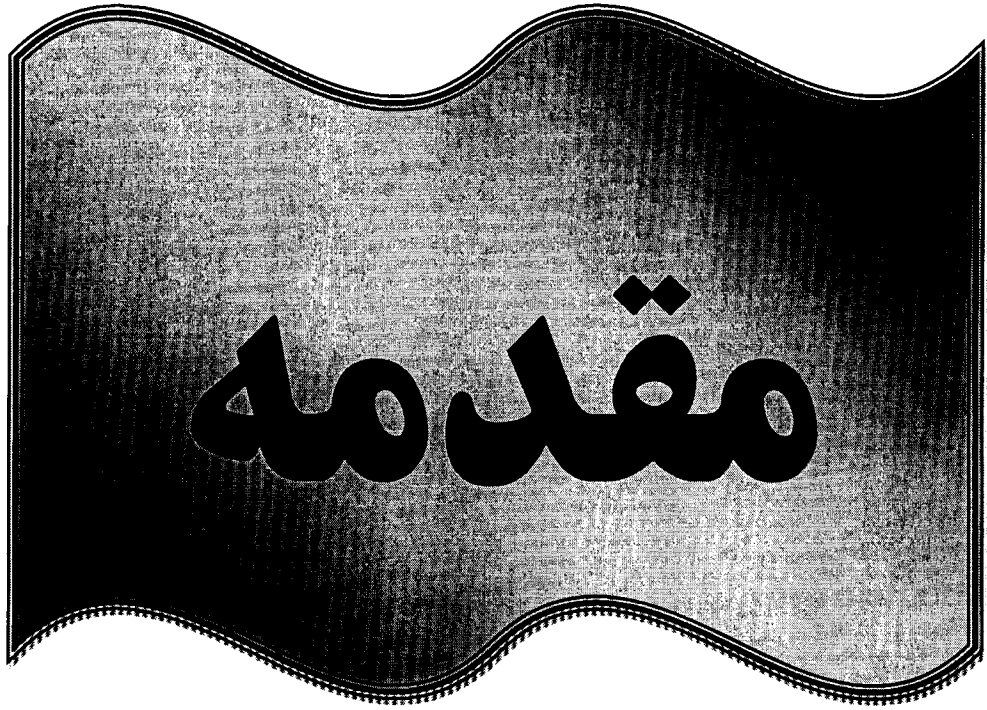
مقدمه: عفونت هرپس داخل دهانی یکی از بیماریهای شایع دهانی است که با ایجاد زخم های دردناک و ریزش (shedding) ویروس ، مشکلات متعددی برای بیماران ایجاد می کند . با وجود اینکه دهانشویه ها روشهای درمانی سریع و در دسترس برای زخمهای دهانی می باشند ، هنوز مطالعه دقیقی در مورد اثر آنتی ویرال آنها صورت نگرفته است . هدف از انجام این بررسی ، مقایسه اثر ضد ویروس ، دو دهانشویه کلرهگزیدین و پرسیکا در محیط کشت سلولی بر HSV<sub>1</sub> می باشد .

مواد و روشها : در این مطالعه تجربی ، اثر ویروسیدال کلرهگزیدین و پرسیکا بر روی رده سلولی vero، قبل و بعد از آلودگی با ویروس ، در حضور غلظتهای مختلف ( $\frac{1}{8}$ ،  $\frac{1}{4}$ ،  $\frac{1}{2}$ ) دهانشویه ها در زمانهای متفاوت ( ۵، ۱۰، ۱۵ دقیقه ) ، با روش کوانتال ، مورد بررسی قرار گرفته و با آسیکلویر مقایسه گردید . غلظت ۵۰٪ سمیت سلولی (CC50) برای هر دو دهانشویه در زمانهای ۵ و ۳۰ دقیقه ، ۱ و ۲۴ ساعت نیز تعیین شد .

نتایج : CC50 پرسیکا در زمان ۵ و ۳۰ دقیقه به ترتیب ، ۰/۲٪ و ۰/۱۴٪ بود اما کلرهگزیدین برای این سلول ها در زمانهای بیش از ۵ دقیقه سمی بود . دهانشویه ها پس از مجاورت با HSV<sub>1</sub> ، قبل از ورود ویروس به سلول ، اثرات آنتی ویرال در تمام غلظتها و زمانهای مورد بررسی ، نشان دادند . در این روش تیترو ویروس در گروه پرسیکا نشان دهنده اثر ویروسیدال بیشتری نسبت به کلرهگزیدین و آسیکلویر بود. (p=0.04 , p=0.0001 به ترتیب ) . اثر ضد HSV آنها ، پس از آلودگی سلول ، تنها در غلظتهای بیش از  $\frac{1}{4}$  دیده شد . در این روش با وجود اثر ویروسیدال کلرهگزیدین و پرسیکا ، آسیکلویر کاهش معنی دارتری بر تیترو ویروس نشان داد (P=0.0001).

نتیجه گیری : پرسیکا اثر ویروسیرال مستقیم بهتری حتی نسبت به آسیکلویر داشت، در حالی که اثر آن بر سلولهای عفونی با HSV<sub>1</sub> ، در مقایسه با آسیکلویر کمتر بود . بنابراین با توجه به اثر مستقیم ضد ویروسی مطلوب ، گیاهی بودن منشا آن و عوارض جانبی کمتر در مقایسه با کلرهگزیدین ، استفاده از آن جهت کاهش آلودگی مایعات دهانی ناشی از ریزش ویروس ، کنترل بهتر آئروسولهای تولیدی حین کار دندانپزشکی و نیز کاهش عفونت زای زخمهای داخل دهانی، برای زمانهای کمتر از ۵ دقیقه (جهت کاهش احتمال سمیت سلولی)، مفید به نظر می رسد .

کلید واژه ها : پرسیکا- کلرهگزیدین - دهانشویه - HSV



## مقدمه:

ویروس HSV (هرپس سیمپلکس ویروس)، شایع‌ترین ویروس عفونی مسری در انسان است که عامل اتیولوژیک بیماری‌های مختلفی مثل ژنژیواستوماتیت اولیه، هرپس لبیالی راجعه، هرپس چشمی، ژنیتالی، انسفالیت، نمونایتیس و ... می‌باشد.<sup>(۱)</sup>

در حال حاضر آسیکلویر، یک ماده آنتی هرپتیک انتخابی و قوی است که به طور وسیعی جهت کنترل عفونت ناشی از هرپس استفاده می‌شود.<sup>(۲)</sup> اما مقاومت به آسیکلویر در حال افزایش بوده<sup>(۳)</sup> و نیز امکان استفاده از آن در مبتلایان به نارسایی کلیه محدود می‌باشد.<sup>(۴و۵)</sup>

یکی از درمان‌های رایج موضعی در دندانپزشکی استفاده از دهانشویه‌های آنتی میکروبیال است که قسمت مهمی از مراقبت‌های دهانی - دندان‌جامع، با هدف پیشگیری یا درمان را تشکیل می‌دهند. از جمله این دهانشویه‌های رایج در ایران می‌توان به کلرهگزیدین و پرسیکا اشاره کرد.

کلرهگزیدین یک ماده ایمن و مؤثر در پیشگیری از تشکیل پلاک دندان‌هاست که بر علیه بسیاری از میکروارگانیسم‌ها مثل باکتریهای گرم مثبت و منفی، هوازی و بی‌هوازی اختیاری و قارچها، مؤثر می‌باشد.<sup>(۶و۷و۸و۹)</sup> در برخی مطالعات نیز به اثر آنتی ویرال آن بر HSV<sub>1</sub> اشاره کرده‌اند<sup>(۱۰و۱۱)</sup>. با این وجود استفاده طولانی مدت از این دهانشویه به علت ایجاد عوارضی مثل افزایش تشکیل جرم، ایجاد تغییر رنگ دائم دندان، تغییر حس چشایی و احتمال سمیت بر سلول‌های مخاط دهان<sup>(۱۲)</sup>، باعث محدودیت در مصرف آن شده است.

پرسیکا نیز دهانشویه‌ای گیاهی، حاوی عصاره الکلی گیاهان مسواک، بومادران و نعناع می‌باشد که اثرات آنتی باکتریال، ضد التهابی و ضد درد برای آن گزارش شده است<sup>(۱۳)</sup>. در مطالعات مختلفی<sup>(۱۴ و ۱۳ و ۹ و ۷)</sup> به اثرات آنتی باکتریال عصاره درخت مسواک (سالوادورا پرسیکا) اشاره شده است.

در مورد خواص آنتی اکسیدانی<sup>(۱۵)</sup>، تسکینی در ضایعات آفتی<sup>(۱۶)</sup> و پیشگیری از استوماتیت ناشی از شیمی درمانی<sup>(۱۷)</sup>، نیز بررسی های مختلفی صورت گرفته است. اما تاکنون مطالعه‌ای در مورد امکان اثر آنتی ویرال پرسیکا انجام نشده است.

RIH (Recurrent Intraoral Herpes) یا هرپس داخل دهانی راجعه، یکی از اشکال عفونت با HSV<sub>1</sub>

بوده و به شکل زخمهای منفرد یا خوشه‌ای بسیار دردناک بروز می‌کند،<sup>(۱)</sup> که شیوع، شدت و تناوب بروز آن در افراد با اختلال ایمنی مثل بیماران تحت شیمی درمانی، پیوند عضو، مبتلایان به AIDS و ... بیشتر می‌باشد.<sup>(۱۱)</sup> از طرفی احتمال بالای مقاومت به آسیکلویر در این افراد، استفاده از این دارو را محدود کرده است.

تاکنون هیچ درمان موضعی مشخصی برای کنترل RIH وجود نداشته است. لذا دسترسی به دهانشویه‌های مناسب با حداقل عوارض، کمک مفیدی در پیشگیری و کنترل این ضایعه (RIH) می‌باشد. علاوه بر این به علت احتمال وجود ریزش (shedding) بدون علامت ویروس در بزاق افراد مختلف، پتانسیل انتقال عفونت از طریق بیوائروسلهای تولیدی طی کار دندانپزشکی نیز وجود دارد، که دسترسی به چنین دهانشویه‌ای، امکان کاهش آلودگی با این آئروسلهای و پیشگیری از انتقال عفونتهای هرپس طی خدمات دندانپزشکی را فراهم می‌آورد.

با این تصور، مطالعه حاضر بر پایه مقایسه اثر آنتی هرپتیک پرسیکا با کلرگزیدین به صورت *in vitro* (در محیط کشت سلولی) انجام می‌گردد. امید است با انجام این تحقیق، گامی مؤثر در درمان ضایعات دهانی ناشی از هرپس و پیشگیری از انتقال آن برداریم.



## ❖ مقدمه:

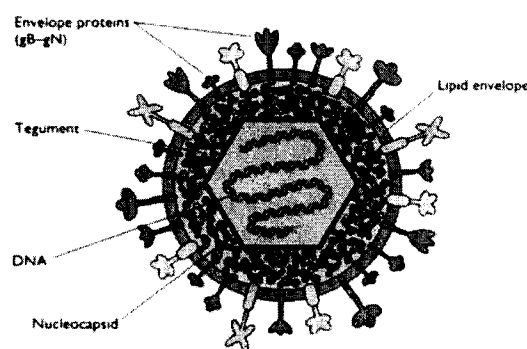
هرپس ویروسها خانواده بزرگ ویروسی هستند که ۹ نوع آنها در انسان بیماری زا بوده و ۶ نوعشان با بیماریهای سرو گردن مرتبط اند. <sup>(۱)</sup>

عفونت هرپس سیمپلکس ویروس (HSV) یکی از شایع ترین عفونتهای ناحیه دهانی- صورتی است که منجر به ضایعات وزیکولار پوست و مخاط می شود. <sup>(۲)</sup> بیماری به ۲ فرم اولیه یا سیستمیک و ثانویه یا لوکال می باشد.

هر ۲ فرم خود محدود شونده هستند اما عود فرم ثانویه به دلیل نهفتگی درگانگلیون شایع می باشد. HSV<sub>1</sub>, HSV<sub>2</sub>، گونه خانواده هرپس ویروس هستند که میتوانند انسان را مبتلا و دهان یا ژنیتال را عفونی کنند. <sup>(۲)</sup> به طور کلی HSV<sub>1</sub> نواحی بالای کمر و HSV<sub>2</sub> نواحی پایین کمر را درگیر می کند. <sup>(۳)</sup> هر دو ویروس جزء آلفا هرپس ویروسهای نوروتروپیک هستند که سیکل تکثیر سریع و طیف سلولی و میزبان گسترده ای دارند. HSV<sub>1</sub> با طیف کلینیکی وسیع هنوز میتواند علت اصلی ایجاد بیماری و مرگ و میر باشد. <sup>(۳)</sup>

## ❖ ساختار ویروس:

HSV<sub>1</sub> یک ویروس انولوپ دار با وزن مولکولی  $10^6 \times 96$  Da به شکل کروی و منظم و قطر ۱۵۰-۱۲۰ nm است (تصویر ۱).



تصویر ۱: ساختار ویروس

ویریون شامل ۳ جزء ساختاری اصلی می باشد:

(۱) نوکلئوکپسید شامل ژنوم

(۲) انولوپ شامل لیپید دولایه با گلیکوپروتئین

(۳) ناحیه پروتئین بین کپسید و انولوپ به نام تگومنت .

کپسید ایکوزاهدراک است و حاوی DNA به شکل کریستالین مایع است . قطر کپسید تقریباً ۱۲۵nm و ضخامت آن ۱۵nm می باشد. ۴ پروتئین که کپسید را تشکیل می دهد عبارتند از : پروتئین اصلی کپسید (VP5) پروتئین داربستی (re-vp22a) و vp19c, vp23.

انولوپ حاوی ۱۱ گلیکوپروتئین ویروسی است که چهار تای آن جهت ورود HSV به داخل سلول ضروری است. (gH-gB-gD-gL) انولوپ حاوی ۶۰۰-۷۵۰ میله های گلیکوپروتئینی است که از نظر طول ، فاصله و زاویه ای که با غشا یکی می شوند ، متفاوت می باشند.<sup>(۲)</sup>

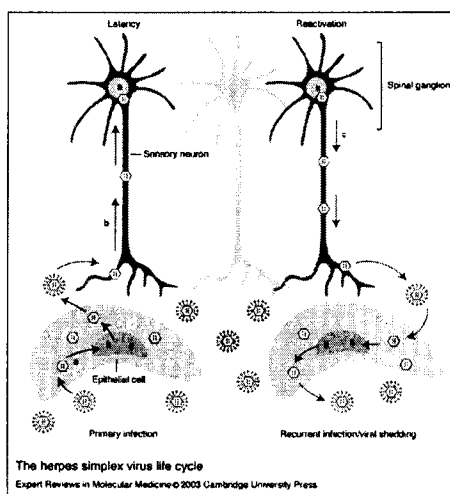
تگومنت حاوی ۲۰ پروتئین و تعدادی فیلامنتهای شبه اکتین کوتاه است که در مراحل اولیه عفونت نیاز می باشد.

ژنوم HSV<sub>1</sub> یک DNA دو رشته ای خطی با حدود ۱۵۲...bp است . ساختار آن شامل دو قسمت L(بلند) و S(کوتاه) است که با پیوند کووالان بهم متصل هستند. توالی (a) به عنوان تکرار مستقیم (DR) در هر انتها و به فرم معکوس در محل اتصال L/S می باشد. (۲)

ژنوم میتواند به ۴ فرم ایزومریک توسط نوترکیبی داخلی بین S, L از طریق توالی (a) ، باشد. HSV<sub>1</sub> حداقل ۸۴ پلی پپتید مختلف را کد می کند که برای رشد ویروس در محیط کشت، ورود ویروس به سلول، تنظیم بیان ژن، تکثیر و ورود DNA ویروس به داخل ویریون مورد نیاز می باشند.<sup>(۳)</sup>

## ❖ پاتوژنز:

اکثر عفونتهای اولیه بدن بال تماس مستقیم با ضایعه یا با مایعات عفونی بدن (بزاق ، مایع ژنیال ، آگزودای ضایعه فعال) رخ می دهند.<sup>(۲)</sup> عفونت اولیه در فردی ایجاد می شود که قبلا با ویروس مواجه نشده یا تیترا آنتی بادی محافظت کننده کمی دارد<sup>(۱)</sup> (تصویر ۲).



تصویر ۲: عفونت اولیه و ثانویه

اتصال HSV<sub>1</sub> به رسپتورهای سطح سلول باعث عفونی شدن مخاط می گردد . اتصال اولیه gC و یا gB ویروس به پروتئوگلیکان هیپران سولفات و سپس اتصال gD به یکی از رسپتورهای سطح سلول ، انجام می شود . اتصال به رسپتور باعث فیوژن انولوپ با غشای پلاسمای سلول خواهد شد . کپسید (منهای انولوپ) در سیتوپلاسم به منافذ هسته ای منتقل شده و DNA ویروس را به داخل هسته رها می کند. در هسته DNA ویروس تکثیر یافته و پروتئین ساختاری و نوکلئوکپسید ساخته می شود . تکثیر توسط سه سری رونویسی انجام می شود:

$\alpha$  پروتئین (IE) که باعث تنظیم تکثیر ویروس می شود ،  $\beta$  پروتئین (early) که در سنتز و فشردن شدن DNA نقش دارد و  $\gamma$  پروتئین (late) که اکثر آنها پروتئینهای ویریون می باشند .



در هنگام ورود به سلول ، تکثیر باعث تولید ویرونی‌هایی شده که در نهایت باعث مرگ سلول می شود اثرات سیتوپاتیک عفونت ویروسی شامل ، جابجایی کروماتین به محیط هسته و تغییرات کروموزومی بعدی که باعث تورم هسته و تکه تکه شدن آن می باشد .

به دنبال عفونت و تکثیر موضعی در سطح مخاط، HSV<sub>1</sub> وارد انتهای اعصاب حسی شده و توسط انتقال رتروگرید اکسونی، به بدنه سلول عصبی منتقل می شود. در این مرحله سیکل تکثیر محدود می شود (عفونت نهفته). طی نهفتگی، ژنوم ویروسی به حالت غیر بیماری زا و بدون تکثیر باقی می ماند. گانگلیون تری جیمینال (TG) محل اولیه نهفتگی است . سایر محلها شامل، گانگلیون nodosa واگ، ریشه پشتی گانگلیون در مدل‌های حیوانی و گانگلیون واگ، گردنی فوقانی ، سیلیاری و مغز ، در انسان می باشد.<sup>(۲)</sup>

HSV همچنین ممکن است در سلولهای اپیتلیالی مخاط نیز (extra neural) نهفته شود که باعث بروز حاد ضایعات تبخال می شود.<sup>(۳)</sup>

نهفتگی وقتی است که فاکتور های میزبان و ویروس باعث محدود شدن توانایی تکثیر ویروس و آپوپتوز سلول شوند.<sup>(۲)</sup> طی دوره نهفتگی، هیچ ویروس عفونی تولید نمی شود. در این دوره تنها بیان ژنهای early را داریم (نه late)، ویروس به صورت آزاد وجود نداشته و MHC بیان نمی شود ، بنابراین پاسخ T cell وجود ندارد.<sup>(۱)</sup> فعال شدن مجدد ویروس بر اثر مواجهه با نور خورشید، سرما، تروما، استرس یا ایمنوساپرشن انجام گرفته و باعث عفونت ثانویه یا راجعه می شود.<sup>(۱)</sup>

با فعال شدن مجدد HSV<sub>1</sub>، ویرونی‌های جدید ساخته شده از طریق نورونها با انتقال اکسوپلاسمیک آنتروگرید به محل‌های پوستی مخاطی پخش شده و نیز در بزاق رها می شوند. شایع ترین محل‌های بروز آن مخاط دهان، زنی‌تال و چشم می باشد.<sup>(۳)</sup> عفونت ثانویه فقط در ۴۰-۲۰٪ افراد سروپوزیتیو (sero positive) ایجاد می شود.

فاکتورهای مسئول فعال شدن، نامشخص هستند اما برخی عوامل مثل PGE2 که در بافت پوستی مخاطی رها می شود از طریق سرکوب سیتوتوکسیسته سلولار وابسته به آنتی بادی و تولید IL2، باعث فعال شدن مجدد ویروس می گردد. تغییر در تولید سیتوکین ممکن است مرتبط با ایجاد عفونت راجعه باشد. درحالی که TFN $\gamma$  می تواند ایجاد مقاومت کند در برخی بیماران با دوره های مکرر هرپس لبیالیس TFN $\gamma$  توسط HSV تولید نمی شود. افراد سروپوزیتو با عود مکرر، تیترا بالاتری از آنتی بادی سرم و نیز سطوح پایین تر IFN $\gamma$  و HSV-specific IL2 دارند. لنفوسیت های CD4 که در مراحل اولیه ضایعات راجعه غالب هستند ممکن است مسئول IFN $\gamma$  باشد.

بیان MHCII در کراتینوسیتها، باعث سیتوتوکسیتیه CD4 و بیان MHCI توسط عفونت HSV کراتینوسیتها، منجر سیتوتوکسیتیه CD8 و لیزسلول عفونی می شود. پس ممکن است سلولهای (CD8, CD4)T در ضایعات راجعه، قبل و بعد از تولید و اثر IFN $\gamma$  نقش داشته باشند.<sup>(۲)</sup>

بعد از بهبودی ضایعه ثانویه، ویروس به گانگلیون بر می گردد و شواهدی از اجزاء ویروس در اپیتلیوم باقی نمی ماند. با اینکه تقریباً تمام ضایعات ثانویه ناشی از فعال شدن مجدد ویروس است، ممکن است عفونی شدن مجدد با گونه های مختلف یک زیر گروه اتفاق بیافتد.<sup>(۱)</sup>

اکثر ضایعات هرپتیک صورتی- دهانی، مربوط به HSV<sub>1</sub> است اما درصد کمی بر اثر HSV2 ناشی از تماس دهانی- ژینتالی ایجاد می شود.<sup>(۱)</sup>

ضایعات از نظر کلینیکی غیر قابل افتراق از هم هستند؛ عفونت قبلی با HSV<sub>1</sub> ممکن است باعث حفاظت در برابر عفونت HSV2 گردد.<sup>(۴)</sup>

ریزش ویروس (shedding) معمولاً بدون علامت بوده و طی فاز پرودروم بیماری اولیه ایجاد می شود. در ۶۰٪ بیماران پس از علائم اولیه، وزیکل تشکیل نمی شود. ریزش معمولاً در افراد ایمنوساپرس (۳۸٪) یا

تحت جراحی دهان (۲۰٪) بیشتر است. ریسک عفونت از shedder ها به دیگران اندازه گیری نشده اما ممکن است وابسته به کمیت اجزاء ویروس و استعداد میزبان باشد.<sup>(۲)</sup>

براساس مشاهدات کلینیکی ارتباط بین کنسردهان و HSV<sub>1</sub> وجود دارد.<sup>(۴)</sup> به صورت invitro انکوژنیک است و باعث تغییرات ژنتیکی مثل ترانس لوکیشن کروموزوم، جهش و تکثیر ژنی در مدل حیوانی می شود.<sup>(۱)</sup>

#### ❖ اپیدمیولوژی:

HSV<sub>1</sub> عفونت جهانی است و به طور طبیعی فقط انسان را مبتلا می کند. روش های اصلی انتقال؛ بزاقی، جنسی، پیوندی و یا از طریق خون می باشد که شایع ترین روش از طریق بزاق است. شیوع آن از کودکی به بعد روبه افزایش است و در بزرگسالی به ۷۰-۸۰٪ می رسد و در گروه های پایین اجتماعی اقتصادی بیشتر می باشد.<sup>(۲)</sup>

#### ❖ علایم کلینیکی:

(۱) عفونت اولیه (primary gingivostomatitis):

عفونت اولیه شایع ترین نمای بروز هرپس اولیه علامت دار می باشد،<sup>(۳)</sup> که اکثراً subclinical است. معمولاً در بچه ها دیده می شود. متوسط سن شروع آن دوپیک دارد: بین ۶ ماهگی تا ۵ سالگی و در اوایل ۲۰ سالگی (۲). اگر چه بالغینی که قبلاً با HSV مواجه نشده اند هم ممکن است مبتلا شوند. تا سن ۱۵ سالگی نصف جمعیت عفونی می شوند. ضایعه وزیکولار ممکن است در پوست-ورمیلیون و مخاط دهان دیده شود. در داخل دهان ضایعات می توانند زبان، مخاط باکال، لب، لثه، کام سخت و نرم و سایر نواحی را نیز درگیر کند.

ضایعات به شکل تاولهای ۱-۲mm هستند که سریع پاره شده و بهم متصل می شوند تا تشکیل زخمهای سطحی دردناک، کوچک، نامنظم، پوشیده با غشای کاذب زرد- خاکستری به همراه هاله قرمز در اطرف آن را بدهند(تصویر ۳). این زخمها ۱۴-۱۰ روز بعد خوب شده و اسکار به جا نمی گذارند. نمای لته به شکل تورم قرمز آتشین، بنفش و منتشر در لته آزاد و چسبنده، بخصوص در نواحی قدامی، می باشد.<sup>(۲)</sup>

۱-۳ روز قبل از بروز ضایعات، تب، بیحالی، بی اشتهایی، افزایش بزاق و درد مفاصل وجود داشته و گاهی نیز ضایعات به همراه سر درد،<sup>(۴)</sup> نورالژیهای کرانیال<sup>(۴)</sup>، لنفادنوپاتی گردن، تحریک پذیری، زبان باردار و بوی بد دهان می باشند.<sup>(۲)</sup> ممکن است در ابتدا ماکولهای جنرال و سپس راشهای خارش دار پوستی نیز دیده شود. دیس فاژی و عدم بلع به علت درد شدید دهانی، باعث دهیدراته شدن فرد و در موارد شدید منجر به بستری شدن بیمار می گردد.<sup>(۲)</sup>

به علت ویروالانس مختلف گونه های HSV<sub>1</sub>، امکان دارد نمای دهانی با شدتهای مختلف بروز کند<sup>(۱)</sup> متوسط سن بیماری اولیه اخیراً در حال افزایش است که احتمال به علت بهبود بهداشت فردی و عمومی می باشد. بیماری اولیه در بالغین بیشتر به صورت فارنگوتونسیلیت و گاهی فارنژیت بروز می کند. عفونت اولیه در افراد مسن ممکن است مربوطه به عفونت با HSV<sub>2</sub> (انتقال از طریق جنسی) باشد.<sup>(۲)</sup>

تحلیل لته عارضه نادر عفونت HSV<sub>1</sub> است. آنتی ژنهای HSV<sub>1</sub> در سلولهای اپیتلیوم سالکولار ، در افرادی که لته سالم دارند ، دیده شده است که ممکن است بیان کننده این موضوع باشد که سالکوس لته می تواند منبع تکثیر و نهفتگی ویروس باشد که احتمالاً نشانه ، فعال شدن مجدد ویروسی به دنبال تروما بر اثر کار دندانپزشکی، می باشد.<sup>(۲)</sup>