

**به نام خداوند بخشاینده مهربان**

۹۹۵۴۲

دانشگاه علوم پزشکی شیراز  
دانشکده دندانپزشکی

**پایان نامه:**

جهت دریافت درجه دکتری دندانپزشکی

**عنوان:**

مروری بر فواید بررسی شیمی بزاق  
(SIALOCHEMISTRY) و جنبه‌های تشخیصی  
آن در بیماریها

**استاد راهنما:**

جناب آقای دکتر مهدی داورمنش  
استادیار بخش تشخیص و بیماریهای دهان

**نگارش:**

۱۳۸۷ / ۱۷ / ۲۸

سهراب بهروزی

خرداد سال ۱۳۷۷

۹۹ ۵۴۳

## ارزیابی پایان نامه

پایان نامه شماره  
تحت عنوان مروری بر فواید بررسی شیمی  
بزاق (SIALOCHEMISTRY) و جنبه های تشخیصی آن در بیماریها تهیه شده  
توسط سهراب بهروزی در تاریخ ۷۷/۳/۲۶ در کمیته بررسی پایان نامه مطرح و  
با نمره ۱۸,۸۱ و درجه عالی به تصویب رسید.

استاد راهنما: جناب آقای دکتر مهدی داورمنش  
سمت: استادیار بخش تشخیص و بیماریهای دهان

امضاء

اعضاء محترم کمیته بررسی

۷۷,۳,۲۶  
۱- دکتر عباسعلی عبادی

۲- دکتر محمد مهدی

۳- دکتر سهراب بهروزی

## تقدیر و تشکر

باصمیمانه‌ترین سپاسها از استاد ارجمند و گرامی  
جناب آقای دکتر مهدی داورمنش به پاس حسن نیت،  
همراهی، دقت نظر و زحماتی که برای تهیه این  
مجموعه متقبل شدند.

که بدون شک بی‌لطف و راهنمایی مداوم ایشان،  
تهیه این پایان‌نامه برایم مقدور نبود.

و

با تشکر از اعضای محترم کمیته بررسی پایان‌نامه

## تقدیم به

### پدر و مادر عزیز و مهربانم؛

به پاس تحمل شدیدترین زحمات و محبت‌های بی‌حد و

فراوانشان در طول دوران عمرم.

که وجود پر مهرشان گرمی بخش زندگیست و \*

به یاد و عشق آنها زنده هستم.

## تقدیم به

برادر بزرگوار و عزیزتر از جانم، **غلامرضا**؛  
زمینه‌ساز پیشرفت و جهت‌دهنده مسیر زندگی  
که هر چه دارم از اوست و همیشه مدیون محبت‌ها و  
راهنمائیهای بی‌دریغشان خواهم بود.

و

سایر برادران و خواهران بزرگوار و عزیزم، **محمدحسن**،  
**خدیجه**، **موسی**، **ناصر** و **مهین**

که هر یک گوهر گرانبهایی در افق زندگی هستند و لطف و  
محبت بی‌پایانشان برایم ارزشمندترین پشتوانه و دلگرمی است.

و پیشکشی

به تمام معلمان و اساتیدی که از ابتدا تا کنون مرا علم و دانش

آموخته‌اند.

و به تمام کسانی که با فکر و تلاش خویش بر گستره آزادی و

اختیار انسانها می‌افزایند.

و

پاییز را دوست می‌دارند.

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۲.....	مقدمه
۶.....	تاریخچه
<b>فصل اول: بیولوژی و فیزیولوژی بزاق</b>	
۱۲.....	الف - مکانیسم ترشح بزاق
۱۳.....	ب- ترکیب و ترشح نرمال بزاق
۲۲.....	ج- عوامل موثر بر ترکیب و ترشح بزاق
۲۳.....	د- کارکردهای فیزیولوژیکی بزاق
<b>فصل دوم: روش‌های نمونه‌گیری از بزاق</b>	
۲۷.....	* تکنیک‌های جمع‌آوری بزاق
۲۹.....	* استاندارد کردن روش‌های جمع‌آوری بزاق
<b>فصل سوم: آنالیز بزاقی در بیماری‌های موضعی مؤثر بر غده بزاقی و بزاق</b>	
۳۳.....	* بیماری التهابی غده بزاقی (سیال ادنیت)
۳۷.....	* التهاب آلرژیک غده بزاقی (سیال ادنیت آلرژیک)
۳۷.....	* بزرگی غیرالتهابی غده بزاقی (سیال ادنوسیس)
۳۸.....	* بیماری انسدادی غده
۴۰.....	* صدمه ناشی از اشعه به غده بزاقی (رادیو تراپی)
۴۱.....	* استوماتیت و موکوزیت



صفحه

عنوان

۴۲	* لیکن پلان دهانی
۴۲	* پمفیگوس
۴۳	* ضایعات مخاطی زبان
۴۴	* بیماریهای پریودنتال
۴۸	* پوسیدگی های دندانانی

فصل چهارم: آنالیز بزاقی در بیماریهای سیستمیک موثر بر غدد بزاقی

۵۴	□ بیماریهای هورمونی و غدد درون ریز
۵۵	* دیابت ملیتوس
۵۸	* بیماریهای آدرنوکورتیکال
۶۰	* بیماری غده صنوبری (pineal)
۶۱	* هیپرپاراتیروئیدیسم
۶۱	* نازائی و حاملگی های غیر نرمال
۶۳	□ بیماریهای متابولیک
۶۳	* سیروز الکلی
۶۴	* بیماری غده پانکراس
۶۵	* بیماری کلیوی
۶۶	□ بیماریهای مغز و اعصاب و روان
۶۷	* فلج عصب صورتی (Bell's Palsy)
۶۸	* فلج مغزی (cerebral palsy)
۶۸	* اسکلروز متعدد (multiple sclerosis)
۶۹	* افسردگی

صفحه

عنوان

۷۰.....	*اضطراب و استرس
۷۱.....	□ بیماریهای ایمونولوژیک
۷۱.....	*سندرم شوگرن
۷۸.....	*بیماریهای بافت همبندی
۸۰.....	*سارکوئیدوز
۸۱.....	*بیماری دفع شدید پیوند (GVHD)
۸۴.....	*آتوپی، آلرژی، آسم
۸۶.....	□ بیماریهای عفونی
۸۷.....	*ایدز
۹۱.....	*هپاتیت
۹۳.....	*عفونت ویروسی سیتومگال (CMV)
۹۴.....	*اریون
۹۵.....	*سرخجه مادرزادی
۹۶.....	*جدام
۹۷.....	□ بیماریهای ژنتیکی
۹۷.....	*فیروز سیستیک (CF)
۱۰۲.....	□ بیماریهای متفرقه دیگر
۱۰۲.....	*فشار خون
۱۰۴.....	*میگرن
۱۰۵.....	*سرطانها

صفحه

عنوان

فصل پنجم: آنالیز بزاقی در شناسایی مصرف دخانیات و مسمومیتها

\*مصرف دخانیات ..... ۱۰۸

\*مسمومیتها..... ۱۱۰

فصل ششم: آنالیز بزاقی جهت اندازه‌گیری غلظت داروها (TDM)

\* آنالیز بزاقی جهت اندازه‌گیری غلظت داروها (TDM)..... ۱۱۳

فصل هفتم: بحث و نتیجه‌گیری

\* بحث و نتیجه‌گیری ..... ۱۱۹

خلاصه ..... ۱۳۲

منابع و مأخذ..... ۱۴۳

→

## فهرست جداول

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۴	- جداول شماره ۱: مقایسه بین ترکیبات پلاسما و بزاق تحریک شده در بالغین .....
۱۸	- جدول شماره ۲: مقایسه پروتئین‌های بزاق غده تحت فکی و پاروتید ...
۱۱۳	- جدول شماره ۳: لیست داروهای مترشحه در بزاق و رابطه بزاقی - پلاسمائی آنها با هم .....
۱۳۷	- جدول شماره ۴: تغییرات اجزاء معدنی بزاق در ارتباط با بیماریهای گوناگون .....
۱۳۸	- جدول شماره ۵: تغییرات اجزاء آلی بزاق در ارتباط با بیماریهای گوناگون .....
۱۴۰	- جدول شماره ۶: بررسی و مقایسه بیماریها برحسب افزایش یا کاهش عناصر معدنی بزاق .....
۱۴۱	- جدول شماره ۷: بررسی و مقایسه بیماریها برحسب افزایش یا کاهش عناصر آلی بزاق .....

**مقدمه**

## مقدمه

امروزه اهمیت تست‌های پاراکلینیکی در کنار معاینات بالینی در تشخیص بیماریها بر هیچکس پوشیده نیست و تقریباً اغلب پزشکان برای رسیدن به تشخیص نهائی و قطعی و نیز برای پیگیری میزان پیشرفت و بهبودی بیماری و همچنین کنترل وضعیت دارودرمانی در بیمار، به نوعی با تست‌های پاراکلینیکی سر و کار دارند و حتی در مواردی درمان موفق بسیاری از بیماریها مبتنی بر استفاده پیگیر از تست‌های پاراکلینیکی می‌باشد. از جمله مقوله‌های عمده و بسیار مهم در بررسیهای پاراکلینیک بیمار، تجزیه و تحلیل و انجام آزمایشات بر روی مایعات بیولوژیک و مواد دفعی بدن می‌باشد.

اگرچه میان مایعات گوناگون بدن، خون تاکنون تحت بیشترین و متنوع‌ترین آزمایشات پاراکلینیکی قرار گرفته است ولی مشکلات مربوط به جمع‌آوری آن مثل لزوم دسترسی به خون از طریق رگ، دردناک بودن و تا حدی تهاجمی بودن آن، احتمال انتقال عفونت در بچه‌ها، احتمال اسپاسم عروقی و مشکلات ناشی از آن، نیاز به پرسنل و وسایل ویژه و نیز احتمال همولیز شدن آن در طی انتقال به لوله آزمایش سبب گشته که امروزه بیشتر به استفاده از مایعات دیگر از جمله بزاق جهت انجام آزمایشات پاراکلینیکی توجه و علاقه‌مندی نشان داده شود. استفاده تشخیصی از بزاق یک موضوع جدید قابل توجه در بسیاری از محافل تحقیقاتی دنیا است که در زمینه بیولوژی حفره دهان و بزاق فعالیت دارند. تحقیقات بسیار زیادی که در این مورد انجام پذیرفته بیانگر رشد و گسترش بررسیهای آزمایشگاهی بر روی بزاق در تشخیص وضعیت‌های گوناگون فیزیولوژیک و پاتولوژیک بدن می‌باشد. از طرفی پیشرفتهای چشمگیری که در تکنیک‌های جمع‌آوری و آنالیز بزاقی صورت پذیرفته، اطلاعات ذی‌قیمتی را درباره شناخت دقیق اجزاء بزاقی و مکانیسم‌های مؤثر بر آن در اختیار ما قرار داده که می‌تواند در بررسی بیماریها و تشخیص آنها بسیار

مؤثر و مفید واقع شود. اکنون برای خیلی از دانشمندان ثابت شده است که بزاق در بسیاری از جنبه‌ها جایگزین و یا تست کمکی مناسبی برای تستهای قابل دسترس و رایج دیگر می‌باشد چرا که گاهی در تشخیص یک بیماری ممکن است ترکیبی از چند تست به کار رود و گاهی نیز انجام یک تست خاص در یک بیمار امکان‌پذیر نیست و بلاجبار باید به تست دیگری رو آورد. بزاق در خیلی از موارد می‌تواند مبنای مناسبی برای تجزیه و تحلیل تغییرات اجزاء موجود در خون قرار گیرد. استفاده از بزاق در مقایسه با خون در اولین نگاه دارای مزایای بسیار زیادی است. اول آنکه به راحتی قابل دسترس است و نیاز به تکنیک و پرسنل و یا وسایل ویژه‌ای برای جمع آوری آن نمی‌باشد و انجام آن توسط خود بیمار نیز امکان‌پذیر است، دوم آنکه جمع‌آوری بزاق با تهاجم کمتری همراه است و درد و استرس نیز برای بیمار به همراه ندارد و سوم آنکه تکنیکی ارزان بوده و انجام آن در هر کجا امکان‌پذیر می‌باشد.

به علت جایگاه ویژه‌ای که این موضوع، یعنی استفاده از بزاق جهت تشخیص بیماریها، در بین محافل علمی پیدا کرده است و با در نظر گرفتن اینکه مقالات بسیار زیادی در این باره نوشته شده است، اینجانب نیز به پیشنهاد استاد ارجمندم جناب آقای دکتر مهدی داورمنش برآن شدیم که در این زمینه مرور و بررسی کاملی داشته باشم. در این مجموعه سعی برآن شده که پیش از پرداختن به موضوع اصلی، شناختی کوتاه از بیولوژی و فیزیولوژی بزاق به ویژه اجزاء نرمال بزاقی ارائه شود تا در مباحث بعدی منبعی جهت مقایسه تغییرات قرار گیرد. سپس به بررسی تکنیکهای جمع‌آوری بزاق پرداخته شده و توصیه‌هایی جهت استاندارد کردن این تکنیکها پیشنهاد شده است. و اما در قسمت اصلی پایان‌نامه برای راحتی کار و مقایسه بهتر، به بررسی جداگانه تغییرات بزاقی در بیماریهای موضعی و سیستمیک، مسمومیت‌ها و مصرف دخانیات و نیز به بررسی آنالیز بزاقی جهت کنترل وضعیت دارو در بدن پرداخته شده و به جنبه‌های تشخیصی آنها اشاره

شده است و در نهایت هم خلاصه و نتیجه‌ای کلی بیان گردیده است. امید است که با پیشرفت روش‌های آنالیزی که اکنون اندازه‌گیری غلظت‌های خیلی پایینی از اجزاء فعال بیولوژیک بزاق را برای ما امکان‌پذیر ساخته و با گسترش تکنیک‌های استاندارد شده جمع‌آوری بزاق، استفاده از بزاق جهت اهداف تشخیصی افزایش یابد و مورد تأیید و تأکید بیشتری قرار گیرد.



تا ریخچه

## تاریخچه

پیش از قرن هفد هم و شناخت آناتومی مجاری غدد بزاقی بوسیله آقایان Wharton و Stenson، تصور بر این بود که غدد بزاقی ارگان‌های دفع‌کننده فرعی هستند که جوهر مضره مغز را از بدن خارج می‌کنند. با کشف این موضوع که غده بزاقی خود می‌تواند یک مایع برون ریز را تولید کرده و دفع نماید، پزشکانی که درمان خود را بر پایه آسیب‌شناسی مایعات بکار می‌بردند و نیاز به تنظیم اخلاط چهارگانه بدن (خون، صفرا، سودا و بلغم) داشتند، تحریک ترشح بزاق را به منظور تنظیم مایعات بدن مد نظر خویش قرار دادند. بنابراین آنها به‌طور روتین دوز سنگینی از دی‌کلراید جیوه را جهت تمیز نمودن سیستم بدن به بیمار تجویز می‌نمودند و سپس به تحریک ترشح بزاق جهت دفع این دارو از دهان می‌پرداختند. به این ترتیب شخصی که از بیماری و درمان هر دو جان سالم به در می‌برده، فرد خوش‌شانسی بوده‌است. این دیدگاه منفی نسبت به بزاق یکنواخت باقی نماند و بعدها با شناخت آثار زیانبار کاهش ترشح یا عدم ترشح بزاق در بیماران مبتلا به خشکی دهان به تدریج به ارزش واقعی بزاق و خصوصیات سودمند آن از جمله نرم‌کردن و آماده‌کردن غذا برای بلعیدن، لزج‌کردن زبان و دهان و محافظت از دندانها و مخاط پی بردند. (۱)

یکی از منافع بزاق که در ماهیت ظاهری آن به چشم نمی‌آید ولی برای ما خیلی مهم است، جنبه تشخیصی آن می‌باشد. از نظر منشأ تاریخی، ارزش تشخیصی بزاق ممکن است اولین بار بوسیله جوامع قضایی باستانی شناسایی شده باشد که جریان بزاقی یا عدم آن را به عنوان پایه و اساسی برای تست اولیه دروغ‌سنجی بکار می‌بردند. به متهم یک مشت برنج می‌دادند که بگوید؛ اگر اضطراب طوری ترشح بزاق او را مهار می‌کرد که نمی‌توانست لقمه‌ای را برای جویدن و بلعیدن شکل دهد، سرش را از تن جدا می‌کردند. در سالهای بعد بزاق به منظور شناسایی نژادهای گوناگون

به میزان وسیعتری مورد استفاده قرار گرفت مانند تعیین نژاد ثابت اسبها (۲۱) در طی سالهای اخیر کوشش‌های بی‌شماری جهت ایجاد روش‌هایی به منظور تشخیص یا پیش‌آگهی بیماریهای دهان به کمک شیمی بزاق انجام پذیرفته‌است و نیز ارزش بزاق به عنوان شاخصی برای بیماریهای سیستمیک مورد بررسی و جستجو قرار گرفته‌است. (۲ و ۳) مطالعاتی که ابتدا بر روی ترشح و ترکیبات بزاقی انجام گرفت، نتایج کمی به بار آورد تا اینکه روش‌های آسانی برای جمع‌آوری مجزای ترشحات غده پاراتید و تحت‌فکی گسترش یافت (۴) و پیشرفت‌های مهمی در تکنیکهای (۱) Immunoelectrophoresis (۲) Histochemical (۳) Molecular Biology جهت آنالیز بزاقی صورت پذیرفت. (۵)

استفاده از این روشهای جدید، جمع‌آوری اطلاعاتی را که تاکنون دربارهٔ اجزاء موجود در بزاق و مکانیسم‌های موثر بر ترشح غده بزاقی میسر نبوده، برای دانشمندان امکان‌پذیر ساخت و مبنائی برای استفادهٔ کلینیکی از آنالیز بزاقی در بیماریها فراهم نمود. مقدار زیادی از این اطلاعات بوسیلهٔ آقای مندل و همکارانش طی چندین سال جمع‌آوری شده است و در سال ۱۹۸۰ نیز وی مررو کاملی در این زمینه انجام داده است. همزمان سایر گروههای دانشگاهی و پژوهشی نیز در این حیطه به فعالیت پرداختند و به پیشرفتهایی دست یافتند. از آن پس مقالات زیادی در مورد تغییرات ترشحات و ترکیبات بزاق و جنبه‌های تشخیصی آن در حالت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک و نیز در وضعیت‌های کلینیکی که بزاق می‌تواند کمک کننده باشد مانند کنترل دارو و درمان، ارائه شده است که هر روز به این مقوله‌ها افزوده می‌شود. دلیل این توجه و علاقه‌مندی، مزایایی است که تست بزاقی از

- ۱- روشی است که در آن پروتئین‌ها و دیگر مواد بر اساس حرکت electrophoretic (حرکت ذرات باردار در یک مایع) و خصوصیات آنتی ژنتیک آنها تشخیص داده می‌شوند و جدا می‌گردند.
- ۲- تکنیکی که به کمک آن اجزاء و ترکیبات شیمیایی در بافتها و سلولها مشخص می‌گردند.
- ۳- مطالعهٔ ساختمان و فرآیندهای مولکولی تحت پروسه‌های بیولوژیکی شامل تعیین ژنها و خصوصیات عملکردی آنها.

بعضی جهات نسبت به تست سرمی نشان داده و همچنین به علت پیشرفتهایی است که در این زمینه به دست آمده است. در زیر نمونه‌هایی از چگونگی روند توجه به تستهای بزاقی و مقایسه آن با تست‌های دیگر در چند بیماری آمده است:

یکی از بیماریهایی که به خوبی توسط تست بزاقی تشخیص داده می‌شود، سندرم شوگرن می‌باشد. روشهایی که برای تشخیص این بیماری بکار گرفته می‌شوند شامل سیالوگرافی<sup>(۱)</sup>، سینتی‌گرافی<sup>(۲)</sup>، سیالومتری<sup>(۳)</sup> و بیوپسی غدد بزاقی لب می‌باشند (۷و۶). اما هیچکدام از این تکنیک‌ها ناهنجاریهای اختصاصی سندرم شوگرن را نشان نمی‌دهند (۸). به همین دلیل شیمی بزاق جهت بررسی این بیماری مورد توجه قرار گرفت و آقایانی همچون Baurmash، Mandle و Benedek در سالهای ۱۹۷۵ و ۱۹۷۶ به آنالیز بزاق تحریک شده پاروتید در بیماران شوگرنی پرداختند. در مطالعات بعدی رابطه مهم و معنی‌داری بین شیمی بزاق و بیوپسی لب به عنوان یکی از عمده‌ترین و شایع‌ترین روشهای تشخیصی بیماری شوگرن گزارش داده شد. از طرفی با توجه به اینکه در بیوپسی غدد بزاقی فرعی اطلاعاتی در مورد پاتوفیزیولوژی غدد بزاقی اصلی یا ناهنجاریهای موجود در ترشحاتشان به دست نمی‌آمد و انجام آن نیز از نظر اخلاقی برای بیمار مشکلاتی در پی می‌داشت، بنابراین استفاده از شیمی بزاق گسترش یافت و حتی برای تشخیص بیماری شوگرن مورد تأیید قرار گرفت (۷و۹ و ۱۰) و در سال ۱۹۹۰ آقای مندل تست بزاق را به عنوان روشی غربالگری<sup>(۴)</sup> در تعیین اینکه آیا بیوپسی لب مورد تجویز دارد یا نه توصیه نمود (۱).

بیماری دیگری که جهت تشخیص آن از تست بزاقی کمک گرفته شده است، فیبروزسیستیک (Cystic Fibrosis) می‌باشد. در بررسی این بیماری ابتدا آقایانی

- ۱ - سیالوگرافی: تهیه تصویر با کمک اشعه X از غدد بزاقی و مجاری آن بعد از ترریق ماده حاجب
- ۲ - سینتی‌گرافی: تصویربرداری از بافتها بعد از تجویز مواد رادیوایزوتوپ
- ۳ - سیالومتری: اندازه‌گیری میزان جریان بزاقی جهت بررسی فانکشن غدد بزاقی
- ۴ - Screening: آزمایش یک گروه برای جدا کردن اشخاص سالم از آنهایی که مشکوک به بیماری می‌باشند. چون درصد قطعیت و حساسیت این روش برای تأیید صد درصد بیماری کافی نیست، در صورت مثبت شدن تست، باید از تستهای دقیق‌تر دیگر استفاده نمود.