۲۸۴۹

دانشگـــاه تهـــــران

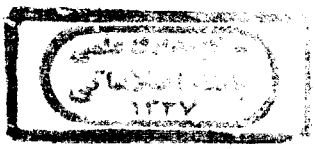
دانشکـــــده دنـــــدانپـــزشکـــی

پایان نامـــــه

برای دریافت درجـــــه دکتـــــرا

مـــــوضـوع

بررسی الکترو میکروسکپی لوکوپلاکیای حفره دهـان



باراهنمائی

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسـن آشتیانی پور

نگارش علـی اکبـــر اشتری

شماره پایان نامه ۱۷۰۴

سال تحصیلی ۳۵ – ۲۵۳۴

۲۸۴۹

بنام ایـــزد توانا و قـــادر متعـال

به جهان خرم از آنم که جهان خرم از اوست

عاشقم بر همه عالم که همه عالم‌از اوست

۲۸۴۹

تقـــــدیم بـــــه

پـــــدر و مـــــادر عـــــزیـــــزم

تقـــــدیم بـــــه

خواهران و برادر عـــــزیـــــزم

تقـــــدیم بـــــه

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسن آشتیانی پور

که مرا یاری داد تا بتوانم این پایان نامه را شروع

کرده و به اتمام برسانم .

تقـــــدیم بـــــــه

هیات محتـــــــــرم داوران

## فهرست مندرجات


| عنوان | صفحه |
|---|---|
| مقدمه | ۱ |
| بررسی مآخذ علمی | ۲ |
| روش بررسی | ۴ |
| نتایج | ۶ |
| بحث : | |
| بافت شناسی مخاط دهان | ۷ |
| شرح انواع سلولهای‌مخاطی‌دهان از نظر میکروسکوپ الکترونی | ۱۵ |
| لوکوپلاکیا ـ تعریف | ۱۸ |
| اتیولوژی | ۱۹ |
| علائم بالینی | ۲۴ |
| علایم هیستولوژیک | ۲۹ |
| تغییرات بافت‌همبندی در لوکوپلازی دهان | ۳۵ |
| کارسینوم اینسایتو | ۳۵ |
| مطالعه الکترون میکروسکپی لوکوپلازی خوش خیم دهان | ۳۷ |
| پیش‌آگهی | ۳۸ |
| درمان | ۴۰ |
| تشخیص افتراقی | ۴۱ |
| مشاهدات توسط میکروسکوپ معمولی | ۴۲ |

## فهرست منـــدرجات


| عنـــــوان | صفحـــه |
| --- | --- |
| شرح تصاویر گرفته شده با میکروسکوپ الکترونی | ۴۴ |
| خلاصه | ۵۵ |
| جداول | ۵۷ |
| نمودار | ۵۹ |
| تشکر نامه | ۶۰ |
| فهرست مآخذ | |

## مقـــدمـــه Introduction.

در میان بیماریهای محیـط دهان ضایعات پیش سرطانی ( پره‌کانسرو ) نظر به بدخیم و سرطانی شدن آنها ضایعاتی خطرناک بشمار رفته و از نظر دندانپزشکان عمومی و متخصصین بیماریهای‌دهان از اهمیت خاصی برخوردار میباشند .

شاید مهمترین ضایعه از این نوع ، ضایعه ای است که اکثرا " تحت عنوان لوکوپلاکیا از آن نام برده میشود در برابر چنین‌ضایعه ای‌مهمترین نقشی که دندانپزشک‌میتواند ایفا کند تشخیص دقیق و بموقع بیماری است و در چنین صورتی پیش‌آگهی‌بهبودی ضایعه بسیار رضایت بخش خواهد بود .

هرگونه مطالعه ای که منجر به‌پیشرفت های جدید در زمینه تشخیص بموقع در درمان بیماری بشود و بخصوص‌مطالعات الکترون میکروسکوپیک که تغییرات ساختمانهای‌داخل‌سلولی را بخوبی‌نشان میدهند حائز اهمیت ویژه ای میباشد با در نظر گرفتن این امر و همچنین مشاهدات شخصی خود از چند مورد از این ضایعه در طی دوره‌های‌بیماریهای دهان در دانشکده‌دندانپزشکی موضوع‌حاضر را عنوان پایان نسامه خود قرار دادم .و ضمن بحث در مورد نمای کلینیکی ، اتیولوژی و درمان این ضایعه و با راهنمائی استاد محترم جناب آقای‌دکتر آشتیانی‌پور و با استفاده از میکروسکوپ الکترونی بخش تاج پهلوی دانشکده پزشکی‌پهلوی لوکوپلاکیا را از نظر میکروسکوپ الکترونـــی مورد بررسی قرار دادم‌و امیدوارم که بتواند مورد استفاده خوانندگان این پایان نامه قرار گیرد .

## بررسی مأخـــذ علمـــی Review of Literature.

Pindborg[14] و همکاران ( 1963 ) و Silverman[24] وهمکاران(1963)

لوکوپلاکیا را بدین صورت تعریف کرده اند که لوکوپلاکیا عبارتست از ضایعه سفید رنگی است که نمیتوان آن را پاککرد و بعلاوه اگر عوامل محرک را برداریم مخاط دهان به حالت طبیعی برنمیگردد .

اثر تجربی تنباکو در ا یجاد لوکوپلاکیای دهان توسط Roffo[20] (1930) بر روی خرگوش بررسی شد و نتیجه گرفت که اگرعصاره ( extract ) تنباکو یا نیکوتین را به لثه خرگوش بمالند ضایعه ایجاد نمیشود اما هنگامیکه دود تنباکو را به لثه می‌زنند طی مدت کوتاهی لکه‌های سفیدی مثل لوکوپلاکیا ایجاد میشود .

از ۹۰ بیمار مبتلا به لوکوپلاکیا که Renstrup[18] ( 1958) تحت مطالعه قرار داد ۲۳ نفرشان ازتنباکو استفاده میکردند Tennekoon[27] و 1969 Bartlet[27] (1969) اظهار داشته اند که ۱۴ % بیمارانی که برگ تنبول ( Betelnut Quid ) بمدت ۲۰ سال و هر روز ۵ بار می‌جویدند تغییراتی در مخاط دهانشان ایجاد میشود که همان لوکوپلازی ماقبل سرطان است .

Cook[7] ( 1956 ) در مورد اثر تحریکات موضعی تحقیقات انجام داد و نتیجـــه گرفت که از ۳۶ بیمار دارای لوکوپلازی که تحت نظر داشته است در ۱۸ نفر آنها تحریکات مکانیکی باعث ایجاد ضایعه شده بود و طبق گزارش Rentrup[18] (1958) از ۹۰ بیمار ۱۹ نفرشان در اثر تحریکات مکانیکی مبتلا شده بودند Roed-Peterson[19] 1970 Cawson[5] 66 و Renstrup[18] ( 1958) معتقدند که عفونت های قارچی دهان در ایجاد — لوکوپلاکیا دخالت دارد .

Hoback[12] (1946) و Cook[7] (1956) و Renstrup[18] (1958)

سیفلیس را یکی از عوامل اتیولوژیک لوکوپلاکیا می‌دانند .

Sharp[23] (1960) و Hazlet[23] (1960) اثر کمبود ویتامین A و B

را تحقیق کرده و کاهش ویتامین های فوق‌را در ایجاد لوکوپلاکیای دهان موثر می‌دانند .

نظریات و آمارهائی در مورد جنسیت ، سن ، ومحل ضایعه توسط Hoback[12] (1946)

و Shafer, Waldron[21] (1961) و Pindborg[17] (1971) ارائه گردیده که در متن

ذکر شده است .

Cook.[7] (1956) و Hoback[12] (1946) و Sharp[23] (1960)

Winter-Tapsen[14] (1965) و Pindborg[17] (1971) و Renstrup[18] (1958)

Shafer, Waldron,[21] (1961) اشکال کلینیکی لوکوپلاکیا را توصیف کرده اند که در بحث

به آنها اشاره‌شده است .

Kollor[13] (1954) و Hanson[10] (1965) و Sprague[25] (1930)

ازنظر هیستولوژی Shafer, Waldron[21] (1961) و Bernier[3] (1965)

بامیکروسکوپ معمولی لوکوپلاکیا را توصیف‌نموده اند .

مطالعات با میکروسکوپ الکترونی‌لوکوپلاکیا توسط Hashimoto, Ken. وهمکاران (1968)

بعمل آ مده است .

Pindborg[17] (1963) و Savadina[21] (1955) و Shafer, Waldron[21] (1961)

Tomes (1963) و Silverman, Rozen[24] (1968) و Einhorn, Wersall[8] (1967)

در مورد پیش‌آگهی آن اظهار نظر کرده اند که‌در بحث آمده است .

## روش بررسی Material and Method

جهت مطالعه و بررسی میکروسکوپ الکترونی‌و نوری لوکوپلازی‌دهان نمونه ای از ضایعه فوق از مخاط کرت ماندیبول سمت چپ پائین‌مرد ۵۷ ساله ای که معتاد به کشیدن سیگار بود و عامل ایجاد کننده این هیپر کراتوز وجود ریشه‌باقیمانده در قسمت خلفی‌فک بالا به کرت فک پائین فشار میآورد تکه برداری شد .

نمونه مذکور را به دو قسمت تقسیم‌کردیم . قسمت اول را برای میکروسکوپ الکترونی‌و قسمت دیگر جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری بطریق زیر آماده گردیدند .

۱ ــ میکروسکوپ الکترونی : ابتدا بافت برداشته‌شده به قطعات ریز درحدود یک میلیمتر تقسیم گردید سپس قطعات کوچک را در شیشه محتوی گلوتار آلوئید ۳ % ( G.A %3 ) به مدت یکساعت قرار دادیم و در تمام مدت فیکساسیون ( پایداری ) شیشه محتوی بافت را در ظرف محتوی‌یخ در ــ یخچال نگهداری نمودیم پس از این‌مرحله بافت ها را در محلول تامپون با PH = ۷/۴ بمدت ۲۴ ساعت قرارداده و برای‌فیکساسیون ( پایداری ) کامل آنرا در محلول اسید اسمیک ۲ % بمدت یکساعت در حرارت ۴ در جه یخچال قرار دادیم .

سپس جهت دز هید راتاسیون ( آب گیری ) آنها را به ترتیب در الکل ۳۰ ــ ۵۰ ــ ۷۰ و۹۵ درجـه هرکدام بمدت ۱۵ دقیقه قرار داده وبالاخره برای جذب کامل آب بافت آنرا در الکل‌مطلق در ۳ پاساژ متوالی‌اولی و دومی ۲۰ دقیقه و سومین پاساژ به مدت ۴۵ دقیقه قرار داده شد .

پس‌از مرحله آب گیری کامل بافت های مذکور را در محلولی از Propylen Oxid بمدت ۱۵ دقیقه و سپس در محلولی از Epon و Proplen oxid به نسبت یک سوم و یک دوم بمدت یکساعت قرار داده وبالاخره بانسبتی مساوی از Epon و Proplen Oxid

بافت ها را به مدت دوساعت در این مخلوط قرار دادیم

پس از مراحل فوق بمنظور EMBED ( قالب‌گیری ) بافت‌های حاضرشده را در Epon خالص بمدت ۲۴ ساعت قرار داده و هرکدام از قطعات بافت‌ها را در کپسولهای ژلاتینی گذاشته و کپسول را از Epon پرکردیم وجهت سخت شدن قالب بمدت یکروز آنرا در اتو قراردادیم .

برای برش از چاقو و میکروتوم پورتر پلوم M.T. استفاده شد و برشها به ضخامت ۳۰۰ تا ۵۰۰ انگستروم بریده شدند و پس از قرار دادن روی ( Grid ) ( Grid عبارتست از صفحه ای مدور و مشبک که بجای لام در میکروسکوپ نوری استفاده میشود که شبکه های‌روی صفحه فقط بوسیله چشم مسلح قابل رویت است ) . برای مطالعه میکروسکوپ‌الکترونی بافت های تهیه شده را در داخل شبکه های Grid بطوریکه ثور بتواند از آن عبور کند قرار دادیم .

برای رنگ آمیزی آنرا در محلولی از Acetatoranil بمدت ۸ تا ۱۰ دقیقه و پس از شستن مجددا" آن را به مدت ۴ ــ ۵ دقیقه در محلول Lead citrat قرار دادیم تا رنگ آمیزی آن کامل گشت پس از مراحل فوق‌جهت‌عکس برداری‌از میکروسکوپ زیمنس الکسوپ 100 A بابرق 220 V یا 180 KW استفاده شد .

۲ ــ میکروسکوپ نوری : قسمت‌دوم را جهت فیکساسیون در ۱۰ % formal قرار دادیم و دز هیدراتاسوین ( آب گیری ) بافت توسط گزیلل الکل انجام‌شد و سپس با پارافین قالب‌گیری بعمل آمد . برش با میکروتوم با ضخامت ۵ تهیه شد و رنگ آمیزی با هماتوکسیلین ائوزین انجام گردید .

## نتایـــج Results

بطور کلی تغییرات مخاط دهان در اثر لوکوپلاکیا ( یک هیپرکراتوز ساده) که در بخش میکروسکوپ الکترونیک انستیتو تاج دانشکده پزشکی پهلوی مشاهده کردیم به شرح زیر میباشد .

۱ ــ غشاء بازال اساسا " وضع عادی داشته فقط مقداری توئوفیلامان و ذراتی از دانه های R.N.P. در آن میبینیم .

۲ ــ در قسمتی از غشاء بازال سولهای‌چندی تکیه دارند که عبارتند از ملانوسیت با فعالیت شدید ، تعداد فراوانی گرانول ملانوزوم و ارگانل هائی از قبیل میتوکندری ، رتیکولو آندوپلاسمیک و ریبوزوم فراوان در سیتو پلاسم و داندریت های متعدد در غشاء سیتو پلاسمیک آن همچنین هیستیوسیت با تمام خصوصیاتش در طبقه بازال به چشم می خورد .

۳ ــ لایه خاردار : این لایه ازدیاد پیدا کرده و دارای‌یک تغییر شکل کلی‌نسبت به سلولهای اسکوآموس عادی بوده که عبارتست از ازدیاد و قطور شدن تونوفیلامان ها بطوریکه ارگانل‌های‌دیگر داخل سلول را تحت الشعاع قرار داده ومخفی کرده است .

۴ ــ لایه دانه دار : سلولهای اسکوآموس دیده میشود که بطرف کراتینزاسیون پیش‌میروند بطوریکه در سیتو پلاسم آنها علاوه بر تونوفیلامان و دانه های R.N.P دانه‌های بزرگتر و متراکم‌تر کراتوهیالن دیده میشود .

تونوفیلامان ها ساختمان خود را حفظ نموده حتی فراوان تر و کاملا " ضخیم هستند و این مطلب‌میرساند که این سلول‌ها باتونوفیلامان های متعدد و قطور و ذرات R.N.P. قدرت کراتینزاسیون سلولی را دارند .

بحـــث

**بافت شناسی مخاط دهان** 29, 30

حفرهٔ دهان اولین قسمت لولهٔ گوارشی‌است که عهده داراعمال مختلف بوده ومحل ورود وجویدن غذاوحاوی اعضای چشائی میباشد. بزاق که بدرون حفرهٔ دهان ترشح میشـود نه تنهاغذارابرای سهولت بلع نرم میکند بلکه حامل آنزیم هایی است که هضم آن راآغـاز میکند.

درمخاط دهان نیز مانند پوست تغییرات ناحیه ای دیده‌میشود وماهیت قسمت زیر- مخاطی وعناصر ساختمانی زیرین ونیزساختمان لامیناپروپریا وساختمان همبندی متفاوت است. بعلاوه اپی تلیوم سطحی نیز درنواحی مختلف ازنظر ضخامت وکراتینیزاسیون اختلاف دارد. این اختلاف موضعی رامیتوان نوعی اختلاف اثر فونکسیون آن ناحیه ازمخاط دهان بحساب‌آورد مثلا" دراطراف دندانها وروی کام سخت غشای مخاطی درمعرض ضربه های مکانیکـی ناشـی ازجویدن غذاهای سخت میباشد. ولی درکف دهان قسمت اعظم آن توسط زبان محافظـت میشود بهمین علت است که غشای مخاطی اطراف دندانهاوروی کام سخت ازنظرساختمانی بـا غشای کف دهان، گونه ها ولبها متفاوت میباشد. غشاء مخاطی به ساختمانهای زیرین توسـط لایه ای از نسج همبندی بنام Submucosa تحت مخاط که خواص آن درمناطق مختلف متفاوت است می‌چسبد. غشاء مخاطی دهان خود ازدولایه تشکیل شده است تیغهٔ خاص Laminapropria وایی تلیوم سطحی Surface, epitelium. یک‌غشاء قاعده ای تیغه خاص را ازایی تلیوم سنگفرشی مطبق Stratified squamous. epithelium جدامیکند. درانسان اپی تلیوم سنگفرشی مطبق فقط دربعضی نواحی یعنی لثه وکام سخـت کراتنیزه میباشد. تفاوت اپی تلیوم کراتینیزه وایی تلیوم غیر کراتینیزه تنها بواسطهٔ وجـود