

ارزیابی فلور قارچی و فراوانی عفونت‌های قارچی در دهان بیماران دیابتی

دکتر شهین یاراحمدی، دکتر علیرضا خسروی، دکتر باقر لاریجانی، منصور بیات، دکتر محمود محمودی،
دکتر رضا برادر جلیلی

چکیده

مقدمه: افراد دیابتی به برخی از عفونت‌ها حساسیت بیشتری نشان می‌دهند. کاندیدوزیس دهانی یکی از شایع‌ترین عفونت‌های فرصت طلب در افراد دیابتی و مبتلایان به نقص ایمنی سلولی است. هدف از این مطالعه مقایسه فلور قارچی و فراوانی عفونت‌های قارچی دهان و عوامل مؤثر بر بروز آن در بیماران مبتلا به دیابت ملیتوس و افراد شاهد بود. مواد و روش‌ها: در این تحقیق که به مدت ۱۸ ماه به طول انجامید، ۱۳۲ بیمار مبتلا به دیابت (گروه مورد) مراجعه‌کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی و ۱۳۰ بیمار غیردیابتی (گروه شاهد)، در سنین ۶۵-۲۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌های خون وریدی و بزاق در شرایط ناشتا گرفته شد. از چهار نقطه مختلف دهان نمونه برای کشت برداشته شد. گروه خونی بیماران نیز تعیین گردید. برای ارزیابی وضعیت متابولیک بیماران **HbA1c** اندازه‌گیری گردید. یافته‌ها: کاندیدا آلبیکنس شایع‌ترین قارچ در دهان افراد هر دو گروه بود. این بررسی نشان داد که بین میانگین کلونی کانت تام افراد بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.001$). در گروه بیماران دیابتی رابطه‌ای مستقیم و معنی‌دار بین غلظت قند خون و بزاق با میانگین کلونی کانت تام دیده شد، در حالی که این ارتباط در گروه کنترل مشاهده نگردید. همچنین در کل جمعیت مورد مطالعه، میانگین کلونی کانت تام با استفاده از دندان مصنوعی یا دندان مصنوعی همراه با استعمال سیگار، افزایش قابل ملاحظه‌ای نشان داد. در این مطالعه سابقه ابتلا به بیماری‌های دیگر دهان به عنوان عامل مستعدکننده افزایش مخمرهای دهانی شناخته شد. به علاوه، کنترل ضعیف دیابت، بهداشت پایین دهان و استفاده از دندان مصنوعی از دیگر عامل‌ها به شمار می‌روند. آنالیز رگرسیون چندگانه نشان داد که میانگین کلنی کانت تام با افزایش سن و جنس مؤنث ارتباط دارد. اما متغیرهایی مانند مدت زمان ابتلا به دیابت، قند بزاق و گروه‌های خونی نقش تعیین‌کننده‌ای در تعداد کلونی‌های جدا شده نداشتند. در گروه دیابتی با گروه خونی **AB** به میزان معنی‌داری ضایعات لوکوپلاک زبانی شایع‌تر بود. همچنین ارتباط معنی‌داری بین غلظت قند بزاق و **HbA1c**، غلظت قندخون و **HbA1c** و میانگین کلونی کانت تام در گروه دیابتی به دست آمد. نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد کاندیدوزیس در دهان مبتلایان به دیابت شیوع قابل توجهی دارد و کلونیزه شدن کاندیدا در دهان این بیماران شایع است، لذا رعایت بهداشت دهان و دندان و استفاده از آنتی‌سپتیک‌ها و داروهای ضدقارچی موضعی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: فلور قارچی دهان، دیابت ملیتوس، عفونت‌های قارچی، کاندیدوزیس

مقدمه

عفونت‌های قارچی دهان یکی از شایع‌ترین عفونت‌های فرصت طلب در افراد دیابتی و مبتلایان به نقص ایمنی سلولی است.^{۱-۹} دیابت ملیتوس یک بیماری مزمن است که به علت

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران
نشانی مکاتبه: تهران، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات غدد
درون‌ریز

E-mail: emrc@sina.ac.ir

اختلالات به وجود آمده در این بیماران، آنها را نسبت به برخی از عفونت‌ها مستعد می‌سازد. در این بیماران اختلالات دهانی مثل گزروستومیا (خشکی دهان)، سیالوز، اختلال چشایی، لیکن‌پلان دهانی و واکنش‌های لیکنوئید، بیماری‌های لته‌ای و پریودونتال، پوسیدگی دندان، تغییرات زبان و کاندیدوز دهانی شایع است.^{۱۳-۱۰، ۲} گزارش‌های مکرری دال بر افزایش شیوع گونه‌های کاندیدیایی در حفره دهان دیابتی نسبت به غیردیابتی‌ها وجود دارد.^{۱۰، ۱۶} استفاده از دندان مصنوعی نیز شانس کاندیدوز را چه در افراد دیابتی و چه غیر دیابتی افزایش می‌دهد.^{۱۱} وجود غلظت بالای گلوکز بزاقی همراه با ترشح کم بزاق می‌تواند دلیلی باشد که بیمار دیابتی را مستعد ابتلا به کاندیدوزیس می‌کند. این وضعیت ممکن است شانس رشد مخمر را افزایش دهد.^{۱۶-۱۴} تحقیقات اخیر نشان داده است که سلول‌های اپی‌تلیال دهان بیماران دیابتی باعث چسبندگی بیشتر گونه‌های کاندیدا نسبت به اشخاص غیر دیابتی می‌شود.^{۱۱، ۱۴} عملکرد نوتروفیل‌ها نیز در دیابت مختل است و به گسترش کاندیدوزیس دهانی در بیماران دیابتی کمک می‌کند.^{۱۴} مطالعات قبلی نشان داده است که افراد با گروه خونی O به کلونیزه شدن کاندیدا در دهان حساسیت بیشتری دارند.^{۱۷} هدف از این مطالعه مقایسه فلورقارچی و فراوانی کاندیدیازیس دهان در بیماران دیابتی و بررسی عوامل مؤثر بر بروز عفونت‌های قارچی در این بیماران است.

مواد و روش‌ها

بیماریابی

۱۲۲ بیمار دیابتی (۱۰۹ زن و ۲۳ مرد) مراجعه کننده به درمانگاه دیابت بیمارستان شریعتی به طور تصادفی انتخاب شدند (گروه مورد). گروه کنترل از بین افراد سالم (۱۰۷ زن و ۲۳ مرد) که از لحاظ فاکتورهای جنسیت، سن، مصرف سیگار، دارا بودن یا دارا نبودن دندان مصنوعی، استفاده توأم از دندان مصنوعی و کشیدن سیگار با افراد بیمار مطابقت داشتند، انتخاب گردید. جمعیت مورد مطالعه در هر دو گروه ۲۵-۶۵ ساله بودند.

نمونه‌گیری از دهان

پس از تکمیل پرسشنامه و معاینه دهان، در شرایط ناشتا و بدون شستشوی دهان از گروه بیمار و گروه شاهد تقاضا

گردید قسمت ابتدایی بزاق خود را دور ریخته و مابقی بزاق را در ظروف دردار استریل بریزند. سپس در کنار شعله چراغ از قسمت‌های زبان، لته، گونه و کام نمونه‌برداری با سواپ انجام گرفت.

خونگیری

از ورید antecubital دست چپ بیماران ۷/۵ سی‌سی خون با سرنگ ۱۰ سی‌سی گرفته شد که ۵ سی‌سی آن در ظرف محتوی ۱۰٪ EDTA جهت اندازه‌گیری HbA_{1c} ریخته شد و بلافاصله در لوله با پارافیلیم بسته شد و با حرکات بالا و پایین به خوبی مخلوط گردید. ۲ سی‌سی از آن در لوله شیشه‌ای بدون ماده ضد انعقاد جهت اندازه‌گیری FBS ریخته شد و از ۰/۵ سی‌سی خون باقی مانده در سرنگ، ۳ قطره روی کاشی ریخته شد و گروه خونی تعیین شد. اندازه‌گیری قند بزاق و خون (هر دو) بر اساس روش اورتوتولوئیدین انجام گرفت. روش اندازه‌گیری HbA_{1c} اسپکتروفوتومتری بود. برای تعیین گروه‌های خونی نیز از روش روتین (آگلوتیناسیون) استفاده شد. در مواردی که Rh منفی به نظر می‌رسید، برای اطمینان بیشتر از آزمایش Du استفاده گردید.

مطالعات قارچ شناسی

الف- آزمایش مستقیم: از جراحات و ضایعات نمونه برداری کرده، با رنگ آمیزی گیمسا بررسی نمودیم.
ب- کشت: نمونه‌های زبان، لته، گونه، کام و بزاق را بر روی دو محیط سابورو (S) و سابورو همراه جنتامایسین ۴۰ (SG) کشت دادیم که پس از ۶ روز شمارش کلونی‌ها بر روی دو محیط انجام گرفت و سپس کلونی‌ها از نظر رنگ، قوام، شکل و اندازه بررسی شدند.
ج- آزمون‌های تکمیلی، شامل آزمون جرم تیوب از کلونی‌ها، کشت کلونی‌ها بر روی محیط چاپکس داکس آگار + tween 80 (برای تشخیص کاندیدا آلبیکنس و دیگر گونه‌های کاندیدا) و آزمون API برای کلونی‌ها (جهت تشخیص جنس و گونه‌های مخمری) انجام شد.

آزمون‌های آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری یافته‌ها از آزمون t و مجذور کای و آزمون‌های غیرپارامتری و Mann-Whitney برای مقایسه تعداد کلونی‌های قارچی دهان به علت عدم تطابق آن با توزیع طبیعی، که در گروه شاهد وجود داشت، استفاده شد. از آزمون correlation نیز برای بررسی ارتباط بین

قندخون در بیماران دیابتی ارتباط معنی‌داری با وجود ترک گوشه لب نشان داد ($p < 0/005$).

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که در بیماران دارای گروه خونی AB احتمال بیشتری برای ابتلا به لوکوپلاکی زبان مطرح است ($p < 0/005$). آنالیز رگرسیون چندگانه لژستیک نشان داد که میانگین کلونی‌کانت تام با سن ($p < 0/02$) و جنس مؤنث ($p < 0/020$) ارتباط معنی‌دار دارد. عامل دیگر شامل مسواک زدن، ارزیابی بهداشتی دهان، مصرف آنتی‌بیوتیک، کورتون و قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری، سابقه خانوادگی دیابت و گروه‌های خونی ارتباطی با میانگین کلونی‌کانت نشان ندادند. میانگین کلونی‌کانت تام در دو گروه بیماران دیابتی نوع ۱ و ۲ تفاوت معنی‌دار نشان نداد.

جدول ۱- مقایسه فلور مخمری دهان مبتلایان به دیابت ملیتوس با افراد شاهد

نوع قارچ رشد یافته در محیط کشت	بیماران دیابتی (%)	گروه شاهد (%)
کاندیدا آلبیکنس	۱۵/۸	۱۲/۷
کاندیدا تروپیکالیس	۳/۹	۳/۷
تورولوپسیس گلابراتا	۷/۳	۳/۵
کاندیدا پاراسیلووزیس	۰/۳	۰
کاندیدا کروژنی	۱/۵	۱/۱
کاندیدا استلاتوئیدس	۰/۷	۰
کاندیدا پسدوتروپیکالیس	۱/۲	۰/۹
سایر گونه‌های کاندیدا	۳/۲	۱/۲
مخمر	۰/۷	۰/۶
گونه‌های ساکارومایسس	۰/۴	۰/۵
گونه‌های رودوتورولا	۰/۱	۰/۳
گونه‌های تریاکوسپورون	۰/۱	۰/۵

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که در بیماران دیابتی احتمال ابتلا به کاندیدوزیس دهانی بیشتر است. نتایج حاصل از این مطالعه مؤید مطالعات قبلی است.^{۱۸-۲۰} کاندیدا آلبیکنس فراوان‌ترین مخمر جدا شده از دهان افراد مورد مطالعه بود. بر اساس مطالعات قبلی شایع‌ترین گونه غالب بیماری‌زا در مخاط دهانی افراد بزرگسال کاندیدا آلبیکنس می‌باشد.^{۱۳،۹}

متغیرها بهره بردیم. آنالیز رگرسیون چندگانه لژستیک نیز برای بررسی ارتباط بین متغیرها استفاده شد. برای انجام رگرسیون لژستیک، متغیر وابسته، وجود کلونی بود که کلونی‌کانت به صورت دو پاسخ وجود و عدم وجود گزارش شد متغیر سن نیز به گروه‌های زیر ۳۰ سال، بین ۳۰ تا ۵۹ سال و ۶۰ سال و بالای آن تقسیم‌بندی گردید.

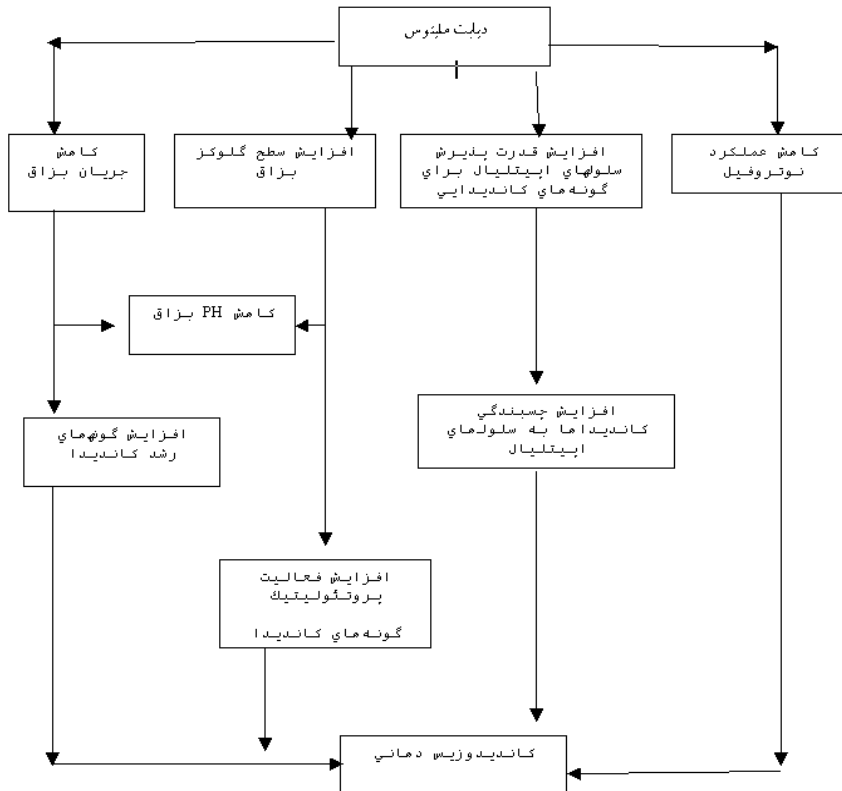
یافته‌ها

این مطالعه نشان داد که فراوانی کاندیدوزیس دهانی در بیماران دیابتی نسبت به افراد گروه کنترل بیشتر است (۴۰/۲٪ در مقایسه با ۱۶/۲٪؛ $p < 0/001$) (نمودار ۱).

در بررسی دو گروه بیمار و شاهد اختلاف معنی‌داری از نظر نوع عوامل قارچی دیده نشد (جدول ۱). در دو گروه بیمار و شاهد کاندیدا آلبیکنس فراوان‌ترین مخمر جدا شده از دهان بود (به ترتیب ۱۵/۸٪ و ۱۳/۷٪).

تعداد مطلق کلونی‌های قارچی در گروه بیمار به طور معنی‌داری از گروه شاهد بیشتر بود ($p < 0/005$). میانگین تعداد مطلق کلونی‌های قارچی دهان در افراد دیابتی دارای دندان مصنوعی افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0/005$). این میانگین در افراد دیابتی که علاوه بر داشتن دندان مصنوعی سیگاری نیز بودند، افزایش قابل توجهی داشت (۶۰٪ در مقابل ۲۲٪؛ $p < 0/05$). همچنین میانگین مطلق کلونی‌های قارچی در افراد دیابتی که سابقه ابتلا به بیماری‌های دیگر مثل لیکن‌پلان دهانی یا بیماری‌های قارچی قسمت‌های دیگر بدن را داشتند، به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/04$). با استفاده از آزمون Mann-Whitney این رابطه در گروه کنترل دیده نشد.

غلظت قند بزاق در کل جمعیت مورد مطالعه با غلظت قندخون ارتباط معنی‌دار و مثبت نشان داد ($r = 0/63$ ؛ $p < 0/001$). به علاوه ارتباط غلظت قند بزاق با HbA_{1c} معنی‌دار و مثبت ($p < 0/024$) و ارتباط غلظت قند بزاق نیز با HbA_{1c} در گروه بیماران دیابتی معنی‌دار و مثبت بود ($r = 0/19$ ؛ $p < 0/023$). ارتباط معنی‌دار و مثبتی نیز بین میانگین غلظت قندخون با میانگین تعداد مطلق کلنی‌های قارچی دهان در گروه بیماران دیابتی مشاهده گردید ($r = 0/48$ ؛ $p < 0/004$). همین ارتباط معنی‌دار بین HbA_{1c} و تعداد مطلق کلنی‌های قارچی دهان به دست آمد ($r = 0/21$ ؛ $p < 0/0241$) غلظت



نمودار ۱- مکانیسم های احتمالی ایجاد کاندیدوزیس دهانی در بیماران دیابتی

مورد نیاز است. مطالعات قبلی نشان داده است که گروه خونی O بیش از دیگر گروه های خونی به کلونیزه شدن کاندیدا در دهان حساس است.^{۲۵} این ارتباط در مطالعه حاضر یافت نشد. ارتباط سیگار کشیدن و استفاده از دندان های مصنوعی با افزایش تعداد کلونی های قارچی قبلاً گزارش شده است^{۱،۲۶} و یافته های مطالعه حاضر نیز دلیلی دیگر بر اثبات این یافته است و عدم ارتباط معنی دار بین سن و جنس علاوه بر نتایج این مطالعه، توسط پژوهشگران دیگر نیز گزارش شده است.^{۱۹} مطالعه اخیر نشان داد که کلونیزه شدن

ابتلا به عفونت های مخمری در بیماران مبتلا به دیابت کنترل نشده شیوع بیشتری دارد و درصد ابتلا در دیابتی های مبتلا به نوع ۱ از نوع ۲ بیشتر است.^{۲۴-۲۱} مطالعه حاضر مؤید این یافته نیست و با مطالعاتی هماهنگی دارد که ارتباطی بین کنترل قند خون و میزان کلونی های کاندیدیایی نشان نداده اند.^{۸،۲۰} افزایش احتمال بروز لوکوپلاک زبانی در گروه AB در مطالعه حاضر دیده شد که به نظر می رسد این یافته برای اولین بار به دست آمده است و گزارشی در این زمینه یافت نشد، لذا مطالعات بیشتری برای بررسی این مطلب

و کاهش جریان بزاق موجب کاهش PH بزاق شده، به همراه افزایش چسبندگی کاندیداها به سلول‌های اپی‌تلیال مقدمات رشد کاندیدا را فراهم می‌سازد (نمودار ۱)،^۹ در نتیجه افراد دیابتی استعداد بیشتری برای ابتلا به عفونت‌های قارچی دهان دارند؛ به عبارت دیگر، شیوع کاندیدوز دهانی در این افراد بیشتر است. عدم کنترل دیابت، داشتن دندان مصنوعی، استفاده توأم از دندان مصنوعی و کشیدن سیگار، دارا بودن سابقه ابتلا به عفونت‌های دیگر از جمله عفونت‌های قارچی، سن (سن بالا)، جنس (مؤنث) و داشتن گروه خونی AB از عوامل مؤثر در بروز عفونت‌های قارچی دهان محسوب می‌شوند.

کاندیدا در دهان بیماران دیابتی که سابقه لیکن‌پلان دارند، بیشتر است. مطالعه‌ای وجود دارد که بیماری لیکن‌پلان دهانی در دیابتی‌ها شایع نیست.^{۲۴} ابتلای بیماران دیابتی به انواع دیگر عفونت‌های قارچی غیر از عفونت‌های دهانی کاندیدیایی نیز قبلاً گزارش شده است.^۲ ارتباط معنی‌دار بین غلظت قند خون و قند بزاق در مطالعه حاضر در گزارش‌های قبلی نیز دیده می‌شود.^{۲۷،۲۸} به طور کلی افزایش احتمال ابتلا به عفونت‌های قارچی در بیماران دیابتی به عوامل متعددی بستگی دارد.^{۲۰} در بیماران دیابتی اختلالاتی از قبیل کاهش عملکرد نوتروفیل‌ها، افزایش قدرت پذیرش سلول‌های اپی‌تلیال برای گونه‌های کاندیدیایی، افزایش غلظت گلوکز بزاق

References

1. Abu-Elteen KH, Abu-Alteen RM. The prevalence of *Candida albicans* populations in the mouths of complete denture wearers. *New Microbiol.* 1998; 21:41-8.
2. Belazi MA, Galli-Tsinopoulou A, Drakoulakos D, Fleva A, Papanayiotou PH. Salivary alterations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Paediatr Dent.* 1998; 8:29-33.
3. Bessman AN, Sapico FL. Infections in the diabetic patient: the role of immune dysfunction and pathogen virulence factors. *J Diabetes Complications.* 1992; 6:258-62.
4. File TM Jr, Tan JS. Infectious complications in diabetic patients. *Curr Ther Endocrinol Metab.* 1997; 6:491-5.
5. Gibson J, Lamey PJ, Lewis M, Frier B. Oral manifestations of previously undiagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med.* 1990; 19:284-7.
6. Lamey PJ, Darwazeh AM, Frier BM. Oral disorders associated with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1992; 9:410-6.
7. Karjalainen KM, Knuutila ML, Kaar ML. Salivary factors in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Dent.* 1996; 18:306-11.
8. Vazquez JA, Sobel JD. Fungal infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 1995; 9:97-116.
9. Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993; 26:1069-89.
10. Albrecht M, Banoczy J, Dinya E, Tamas G Jr. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21:364-6.
11. Greenspan D. Xerostomia: diagnosis and management. *Oncology (Huntingt).* 1996; 10:7-11.
12. Finney LS, Finney MO, Gonzalez-Campoy JM. What the mouth has to say about diabetes. Careful examinations can avert serious complications. *Postgrad Med.* 1997; 102:117-26.
13. Darnell JA, Saunders MJ. Oral manifestations of the diabetic patient. *Tex Dent J.* 1990; 107:23-7.
14. Aly FZ, Blackwell CC, Mackenzie DA, Weir DM, Clarke BF. Factors influencing oral carriage of yeasts among individuals with diabetes mellitus. *Epidemiol Infect.* 1992; 109:507-18.
15. Bai KY, Reddy CD, Abu-Talib SH. Oral candidal carriage in young insulin dependent diabetics. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 1995; 13:20-3.
16. Borg Andersson A, Birkhed D, Berntorp K, Lindgarde F, Matsson L. Glucose concentration in parotid saliva after glucose/food intake in individuals with glucose intolerance and diabetes mellitus. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106:931-7.
17. Samaranyake LP, MacFarlane TW. *Oral candidiasis.* NY: Wright Butterworth Scientific 1990; P. 159-199.
18. Rossie K, Guggenheimer J. Oral candidiasis: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Pract Periodontics Aesthet Dent.* 1997; 9:635-41.
19. Fongsmut T, Deerochanawong C, Prachyabrued W. Intraoral candida in Thai diabetes patients. *J Med Assoc Thai.* 1998; 81:449-53.
20. Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, Hayes JR, Bell PM, Lamey PJ. Oral candidal carriage and infection in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med.* 1999; 16:675-9.
21. Quirino MR, Birman EG, Paula CR. Oral manifestations of diabetes mellitus in controlled and uncontrolled patients. *Braz Dent J.* 1995; 6:131-6.
22. Schubert S, Heesemann J. [Infections in diabetes mellitus] *Immun Infekt.* 1995; 23:200-4.
23. Dorocka-Bobkowska B, Budtz-Jorgensen E, Wloch S. Non-insulin-dependent diabetes mellitus as a risk factor for denture stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:411-5.
24. Gorsky M, Raviv M, Moskona D, Laufer M, Bodner L. Clinical characteristics and treatment of patients with oral lichen planus in Israel. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82:644-9.
25. Odds FC. *Candida and Candidosis*, 2nd ed. Bailliere Tindall; 1988; pp.93-104.
26. Arendrof TM, Walker DM. Tobacco smoking and denture wearing as a local etiological factor in median rhomboid glossitis. *Int J Oral Surg* 1984; 13:411-419.