

Evaluation of the Role of *Staphylococcus Aureus* in Angular Cheilitis

Dina Yaghmaie¹, Fatemeh Owlia^{2*}, Mohammad-hasan Akhavan-Karbassi²

1. School of Dentistry, International Campus, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.
2. Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

Received: July 13, 2024; Accepted: February 04, 2025

Abstract

Background and Aim: Angular cheilitis is a common condition among dental patients. However, it often responds poorly to antifungal treatment, and the use of corticosteroids can lead to lesion recurrence or medication resistance. This study aimed to assess the frequency of *Staphylococcus aureus* in patients who visited the Oral and Maxillofacial Medicine Department at Yazd Dental Faculty in 2017.

Methods: This case- control study included 163 participants, with 65 patients diagnosed with angular cheilitis in the case group and 98 healthy individuals in the control group. Swabs were collected and inoculated on blood agar and Sabouraud dextrose agar. The cultures were then examined for the presence of *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*. Data were analyzed using SPSS software, employing Chi- square and t-tests, with a significance level set at $p < 0.05$.

Results: The study included 98 healthy individuals and 65 patients with angular cheilitis. The results indicated that *Staphylococcus aureus* was not detected in either the patient or control group ($p < 0.9$). A higher prevalence of angular cheilitis was observed among female patients. Additionally, there was a direct correlation between the presence of angular cheilitis and *Candida albicans*.

Conclusion: The findings suggest that *Staphylococcus aureus* is not a contributing factor in angular cheilitis lesions. Therefore, antibiotic treatment for refractory cases should be postponed until microbial cultures confirm bacterial involvement.

Keywords: Angular cheilitis; *Candida albicans*; *Candida*; *Staphylococcus aureus*

Please cite this article as: Yaghmaie D, Owlia F, Akhavan-karbassi M. Evaluation of the Role of *Staphylococcus Aureus* in Angular Cheilitis. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):64-74.

*Corresponding Author: Fatemeh Owlia; Email: dr.owlia@gmail.com

Department of Oral and Maxillofacial Medicine, School of Dentistry, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

بررسی نقش استافیلوکوک اورئوس در Angular Cheilitis

دینا یغمایی^۱، فاطمه اولیاء^{۲*}، محمد حسن اخوان کرباسی^۲

۱- دانشکده دندانپزشکی، پردیس بین الملل، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

۲- گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶

چکیده

سابقه و هدف: التهاب گوشه لب یک بیماری شایع در بین بیماران مراجعه‌کننده به دندانپزشک است. در بسیاری از موارد علاوه بر درمان ضد قارچی، آنتی‌بیوتیک هم تجویز می‌شود که می‌تواند منجر به مقاومت دارویی شود. این مطالعه با هدف ارزیابی شیوع استافیلوکوکوس اورئوس در بیماران مراجعه‌کننده به بخش بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی یزد انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی روی ۱۶۳ نفر انجام شد. گروه مورد شامل ۶۵ بیمار مبتلا به انگولار کیلیتیس و ۹۸ مورد فرد سالم بررسی شدند. سواب‌ها جمع‌آوری و روی محیط‌های کشت خون و سابورو دکستروز آگار کشت داده شدند. سپس کشت‌ها برای وجود استافیلوکوکوس اورئوس و کاندیدا آلبیکانس با دقت ارزیابی شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS، آزمون‌های کای‌اسکوئر و تی تست و آزمون دقیق فیشر تحلیل شدند. سطح معناداری P-value کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: تحقیق روی تعداد ۹۸ نفر افراد سالم و ۶۵ نفر گروه بیمار انجام شد و نتایج نشان داد که استافیلوکوکوس اورئوس نه در گروه بیماران و نه در گروه شاهد وجود نداشت ($P < ۰/۹$). شیوع بالاتر زخم گوشه لب در بیماران زن مشاهده شد. همچنین رابطه مستقیمی بین وجود زخم گوشه لب و کاندیدا آلبیکانس وجود داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که استافیلوکوکوس اورئوس در هیچ یک از ضایعه‌های زخم گوشه لب یافت نشد. مصرف آنتی‌بیوتیک برای درمان انگولار کیلیتیس در موارد مقاوم به درمان بهتر است به بعد از کشت میکروبی موکول شود.

واژگان کلیدی: التهاب گوشه لب؛ کاندیدا آلبیکانس؛ کاندیدا؛ استافیلوکوک اورئوس

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Yaghmaie D, Owlia F, Akhavan-karbassi M. Evaluation of the Role of *Staphylococcus Aureus* in Angular Cheilitis. *Pejouhesh dar Pezeshki*. 2025;48(4):64-74.

*نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه اولیاء؛ آدرس پست الکترونیکی: dr.owlia@gmail.com

گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران.

مقدمه

انگولار کیلیتیس یا پرلش یکی از ضایعه‌های دهانی است که اولین بار توسط Lemastre در سال ۱۸۸۶ نام‌گذاری و توصیف شد. از مشخصه‌های این ضایعه قرمزی، پوسته شدن لب‌ها، شقاق یا ترک خوردگی گوشه لب‌هاست و معمولاً توسط حاشیه قرمز التهابی احاطه شده است. از یک افزایش ضخامت مخاط در اندازه کوچک تا فرم‌های شدیدتر و به صورت شکاف‌های پیشرونده متفاوت است (۱).

امروزه انگولار کیلیتیس به عنوان شایع‌ترین عفونت مرتبط با کاندیدای لب شناخته می‌شود (۲). عوامل متعددی در ایجاد این ضایعه دهانی دخیل هستند که شایع‌ترین آنها کاندیدا آلبیکنس و استافیلوکوک اورئوس است (۳-۵). ضایعه‌های مرتبط با کاندیدا در بیماران با مشکل ایمنی و دیابت شایع‌تر هستند (۶). شیوع استافیلوکوک و نقش آن در پاتوژن بیماری‌های دهان به طور کامل شناخته نشده است (۷). این ضایعه‌ها اغلب در افراد مسن، بهداشت دهانی ضعیف و پروتزهای با گیر نامناسب دیده می‌شود (۱).

اغلب ضایعه‌های انگولار کیلیتیس به دلیل عفونت هم‌زمان کاندیدا آلبیکنس و استافیلوکوک اورئوس به وجود می‌آید (۸). کاندیدا یک سرده از مخمرها بوده و معمول‌ترین عامل عفونت قارچی در دنیای پزشکی محسوب می‌شود. بسیاری از گونه‌های کاندیدا جزو فلور نرمال در بدن میزبان از جمله انسان هستند. با این حال، هنگامی که دفاع مخاطی یا سیستم ایمنی بدن دچار مشکل شوند، این گونه کاندیدا می‌تواند با فرصت‌طلبی سبب بیماری شوند. کاندیدا آلبیکانس معمول‌ترین گونه از این کاندیدا بوده و می‌تواند سبب کاندیدیازیس شود. از دیگر گونه‌های کمتر رایج کاندیدا می‌توان به کاندیدا اوریس، کاندیدا گلابراتا، کاندیدا کروزه‌ای و کاندیدا تروپیکالیس اشاره کرد (۴).

انگولار کیلیتیس در طبقه‌بندی بیماری‌های ضایعه‌های مرتبط با کاندیدا قرار می‌گیرد که علاوه بر کاندیدا آلبیکنس، عوامل دیگری هم در ایجاد این ضایعه‌های عفونی دخیل هستند (۹).

علل مختلفی برای انگولار کیلیتیس ذکر شده است و به عنوان یک اختلال چند عاملی با منشاء عفونی تعبیر می‌شود. در نتیجه، علل متعدد موضعی و سیستمیک در اتیوپاتوژنز آن دخیل هستند. علاوه بر اتیولوژی موضعی؛ هر عاملی که محیط مزمن و مرطوبی را برای رشد میکروبی در دهان ایجاد کند، می‌تواند در دلیل این وضعیت مانند خیس کردن عادت لب، مکیدن انگشت شست یا گاز گرفتن گوشه‌های دهان، کاهش ارتفاع عمودی صورت و افتادگی بافت‌ها در گوشه‌های دهان مؤثر باشد. کمبودهای تغذیه‌ای مثل آهن، ویتامین‌های گروه B (ریبوفلاوین، پیریدوکسین، کوبالامین و نیاسین) از عوامل ایجادکننده آن هستند (۸).

استافیلوکوک اورئوس یک کوکسی گرم مثبت و بی‌هوازی اختیاری است که مهم‌ترین گونه در جنس (سرده) استافیلوکوک از نظر پزشکی محسوب می‌شود. گاهی به این باکتری، استافیلوکوک طلایی نیز می‌گویند. اورئوس در زبان لاتین به معنای طلایی است (۱۰). استافیلوکوک اورئوس به عنوان بخشی از فلور نرمال در دهان کودکان، نوجوانان و برخی از افراد مبتلا به بیماری‌های سیستمیک از جمله مراحل نهایی آرتریت روماتوئید، بدخیمی‌های خونی و استوماتیت مرتبط با دنچر یافت می‌شود (۷، ۱۱). استافیلوکوک و اورئوس یک پاتوژن است که می‌تواند سبب عفونت‌های جدی بیمارستانی و اکتسابی از جامعه شود. سوراخ‌های بینی زیستگاه ترجیحی برای استاف اورئوس در نظر گرفته می‌شود، در حالی که حفره دهان مکان مناسبی برای عفونت و انتقال است (۱۲). فراوانی استافیلوکوک اورئوس در دهان افراد سالم در مطالعه‌های مختلف از ۲۱/۶ تا ۴۳/۸ درصد (۱۳، ۱۴). این باکتری شایع‌ترین عفونت باکتریایی/قارچی لب است که توزیع سنی دوگانه‌ای دارد که بیشتر در کودکان و سپس در بزرگسالان (سن ۳۰ تا ۶۰ سالگی) رخ می‌دهد. شیوع انگولار کیلیتیس در افراد مسن حدود ۱۱ درصد است، در افرادی که از دندان مصنوعی استفاده می‌کنند سه برابر نسبت به افراد عادی بیشتر است. در برخی مطالعه‌ها شیوع انگولار کیلیتیس تا ۲۸ درصد و در مردان دو برابر بیشتر از زنان است (۱۵).

روش کار

با در نظر گرفتن سطح معنادار ۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد و با توجه به نتایج مطالعه‌های قبلی $P1=33\%$ (شیوع/استافیلوکوک اورئوس در افراد سالم و $P2=61\%$ (شیوع/استافیلوکوک اورئوس در بیماران انگولار کیلیتیس) تعداد ۶۵ نفر در هر گروه مورد نیاز است. اما مطالعه حاضر بر آن شد که برای افزایش ارزش مقایسه بین دو گروه، تعداد افراد شاهد را به میزان ۱/۵ برابر تعداد افراد مورد در نظر گیرد.

$$n = \frac{(z_{\alpha}^2 + z\beta)^2 [p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1 - p_2)^2}$$

رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی از بیماران برای نمونه‌گیری انجام شد و این تحقیق با کد اخلاق به شماره IR.SSU.REC.1396.21 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد به تصویب رسید.

مطالعه از نوع مورد-شاهدی بود. که روی ۱۶۳ نفر از بیمارانی که به بخش بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی یزد در سال ۹۶ برای معاینه مراجعه کرده بودند، انجام شد. افراد به روش در دسترس انتخاب شدند و در دو گروه شامل گروه مورد شامل ۶۵ نفر افراد مبتلا به انگولار کیلیتیس و گروه شاهد شامل ۹۸ نفر با افراد سالم ارزیابی شدند. معیار ورود برای گروه مورد شامل افرادی بود که دارای ضایعه انگولار کیلیتیس بودند و مایل به شرکت در مطالعه بودند. افرادی که به طور همزمان دارای بیماری سیستمیک بوده یا طی یک ماه اخیر از دارویی برای درمان ضایعه انگولار کیلیتیس استفاده کرده بودند، افراد سیگاری، الکلی و یا دارای دندان مصنوعی نیز از مطالعه خارج شدند (۱۲). گروه شاهد هم از بین مراجعان به بخش بیماری‌های دهان که برای معاینه دندان‌های مراجعه کرده بودند و از لحاظ سیستمیک سالم بودند، انتخاب شدند. سپس دو گروه زیر نظر متخصص آمار از لحاظ سنی و جنسی همسان‌سازی شدند. در صورتی که هر کدام از شرکت‌کنندگان در حین مطالعه از ادامه روند مطالعه انصراف می‌دادند از مطالعه خارج می‌شدند.

ضایعه‌های انگولار کیلیتیس در دهان بیماران دارای مشکلات تنفسی، مشکلات گوارشی، آلرژی، عدم تعادل هورمونی و افرادی با رژیم غذایی بالای کربوهیدرات و مصرف آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف یافت شده است (۱۶).

با توجه به فراوانی روز افزون انگولار کیلیتیس در بیماران مراجعه‌کننده به دندانپزشکی به ویژه افراد مسن و ضعف ایمنی و همچنین به علت‌هایی چون استفاده از ابزارهای داخل دهانی ارتودنسی، مصرف داروهای کورتیکواستروئید و آنتی‌بیوتیک‌ها، رخداد این ضایعه در حال افزایش است (۱۷). از طرفی، عدم پاسخ کامل به درمان‌های ضد قارچ به تنهایی و توصیه به مصرف کورتیکواستروئیدها در برخی موارد که گاهی منجر به عود ضایعه و یا مقاومت آن به درمان‌های معمول می‌شود، ضرورت انجام چنین مطالعه‌ای احساس می‌شد از طرفی وجود/استافیلوکوک اورئوس به عنوان میکروارگانیسم مستقر در پوست به عنوان عاملی دخیل در ایجاد انگولار کیلیتیس با توجه به محل رخداد می‌تواند عاملی برای ایجاد ضایعه‌های وسیع‌تری مثل زرد زخم در ناحیه پوست مجاور باشد (۱۸). آنتی‌بیوتیک‌ها درمان‌های توصیه شده در کنار ضدقارچ برای انگولار کیلیتیس است. عوارض مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها از یک سو، عوارض مصرف داروهای غیر ضروری از سویی دیگر و احتمال مقاومت باکتریایی در مصرف بی‌رویه آنتی‌بیوتیک‌ها به اثبات رسیده است (۱۹).

Oza و Doshi با انجام مطالعه‌ای روی ۲۰ فرد سالم و ۲۰ بیمار مبتلا به انگولار کیلیتیس به این نتیجه رسید که از ۷۵/۵ درصد موارد مبتلا به انگولار کیلیتیس استاف اورئوس و از ۴۸/۸ درصد موارد کاندیدا آلبیکنس جدا شد. از آنجا که انگولار کیلیتیس یک ضایعه مرتبط با کاندیدا است و یکی از میکروارگانیسم‌های یافت شده در آن می‌تواند/استافیلوکوک اورئوس باشد، در این مطالعه/استافیلوکوک اورئوس استفاده شد. بنابراین محقق در این مطالعه بر آن شد تا در سال ۹۶ فراوانی استاف اورئوس را در بیماران با انگولار کیلیتیس مراجعه‌کننده به بخش بیماری‌های دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی یزد که بیماری زمینه‌ای ندارند، بررسی کند.

گوشه لب انجام شد و بلافاصله روی سابورو دکستروز آگار (Merck, Germany) و آگار خونی (Merck, Germany) کشت داده شد (۲) (شکل ۱).

پس از مصاحبه و تکمیل فرم پرسشنامه مربوط به تحقیق و داشتن شرایط لازم، نمونه‌گیری به این صورت انجام شد: از بیمار تقاضا شد تا دهان خود را باز کند و با یک سواب سر پنبه‌ای استریل که با آب مقطر استریل مرطوب شده بود، نمونه‌گیری از



شکل ۱- کشت نمونه‌ها روی محیط آگار خونی و سابورو دکستروز آگار

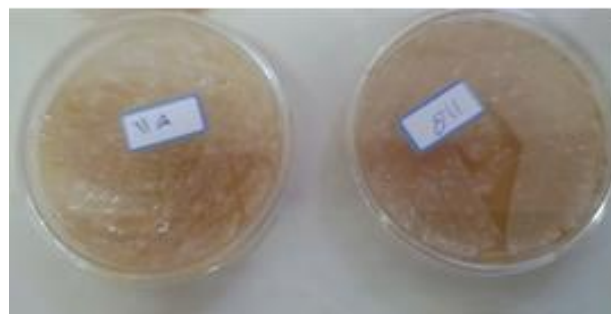
آزمایش‌های تشخیص اختصاصی گونه‌های قارچ و استافیلوکوک اورئوس

آزمایش تولید لوله زایا (Germ tube)

یک کلنی کاندیدا از کشت نمونه‌ها در ۰/۵ سی سی سرم انسان مخلوط شد و سوسپانسیون تهیه شده در حرارت ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت دو ساعت نگهداری شد. بعد از گذشت دو ساعت به کمک لوپ سر گرد یک قطره از سوسپانسیون را روی لام قرار داده و در زیر میکروسکوپ مشاهده شد. در صورتی که بعضی از سلول‌های مخمری دارای زوائد کوچکی شبیه به جوانه گندم بودند که این زوائد همان لوله زایا در نظر گرفته می‌شد، این کاندیدا از نوع آلبیکنس است و در غیر این صورت غیر آلبیکنس محسوب می‌شد.

آزمایش‌های بیوشیمیایی مربوط به استافیلوکوک اورئوس که رنگ‌آمیزی (۲۱) GRAM و کاتالاز (۲۲) و تخمیر مانیتول

پلیت سابورو دکستروز آگار به مدت ۴۸ ساعت و پلیت آگار خونی به مدت ۱۸ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد و سپس تعداد کلنی‌های موجود در هر پلیت شمارش و ثبت شد (شکل ۲). سپس برای هر نمونه که از لحاظ کاندیدا مثبت بود آزمایش لوله زایا (Germ tube) و هر نمونه که از لحاظ استافیلوکوک مثبت بود آزمایش کاتالاز، مانیتول و کواگولاز لامی انجام شد (۲۰).



شکل ۲- نمونه‌هایی از کلنی‌های تشکیل شده از کاندیدا در محیط کشت

جدول ۱- توزیع افراد مورد بررسی بر حسب بیماری و به تفکیک استافیلوکوک اورئوس

بیماری باکتری	ندارد (شاهد)	دارد (مورد)
ندارد	۹۸(۱۰۰)	۶۵(۱۰۰)
دارد	۰(--)	۰(--)
جمع	۹۸(۱۰۰)	۶۵(۱۰۰)

بحث

در مطالعه حاضر هیچ گونه کشت مثبتی از استافیلوکوک اورئوس یافت نشد. این نکته قابل توجه است که در مطالعه حاضر که بیماری‌های زمینه‌ای وارد مطالعه نشده بودند، کشت استافیلوکوک اورئوس منفی بود. با توجه به فراوانی بالای انگولار کیلیتیس و عدم پاسخ کامل به درمان‌های ضد قارچ به تنهایی در برخی موارد و توصیه به مصرف کورتیکو استروئیدها که گاهی منجر به عود یا مقاومت آن به درمان‌های معمول شده است (۲۴). بنابراین برای مراحل اولیه درمان بهتر است صرفاً درمان ضدقارچ تجویز شود و در موارد عدم پاسخ به درمان، درمان‌های آنتی بیوتیک بعد از کشت استاف تجویز شود.

مطالعه Devi و همکاران نشان داد که شیوع انگولار کیلیتیس در مردان ۵۰/۹ درصد و در زنان ۴۹/۱ درصد بود که تفاوت معناداری بین دو جنس مشاهده نشد که با مطالعه حاضر همسو بود (۲۵). فراوانی این ضایعه در مطالعه دیگر ۴۴/۳ درصد در مردان و ۵۵/۷ درصد در زنان بود (۲۶). Doshi و Oza نشان دادند که بروز انگولار کیلیتیس در زنان بیشتر است، این ممکن است به دلیل تغییرهای هورمونی در دوران بارداری، قاعدگی، یائسگی و شرایط کم‌خونی باشد (۲۷). کاهش وزن در برخی از بیماران می‌تواند سبب از بین رفتن بافت الاستیک صورت و کاهش ابعاد عمودی ساختارهای صورت شود و سبب تجمع و سکون بزاق در دهان و در نهایت خیساندن پوست و مخاط شود (۲۸).

میانگین سنی گروه مورد در این مطالعه $12/96 \pm 46/58$ سال و گروه شاهد $11/75 \pm 45/91$ سال بود که تفاوت دو گروه از

است، انجام شد و سپس باکتری به عنوان استافیلوکوک اورئوس تعیین هویت شد (۲۳).

پس از جمع‌آوری اطلاعات، آنها را کدگذاری کرده، وارد کامپیوتر کرده و با استفاده از نرم‌افزار آماری و آزمون‌های کای اسکور، تی تست نتایج تحلیل شدند. سطح معناداری pvalue کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تحقیق روی ۱۶۳ نفر در دو گروه مورد شامل ۶۵ نفر و شاهد شامل ۹۸ نفر انجام شد. در مطالعه حاضر تعداد افراد شاهد به میزان ۱/۵ برابر تعداد افراد نمونه در نظر گرفته شد در مطالعه حاضر ۵۶/۹ درصد از گروه مورد زن و ۴۳/۱ درصد مرد بودند. در گروه شاهد ۵۸/۲ درصد زن و ۴۱/۸ درصد مرد بودند که با توجه به $P\text{-value} = 0/875$ از آنالیز کای اسکور تفاوت در دو گروه از لحاظ آماری معنادار نبوده و دو گروه از لحاظ جنس همسان بودند.

میانگین سنی دو گروه نشان داد که گروه با توجه به آزمون t-test به عمل آمده با $P\text{-value} = 0/730$ مشخص شد که تفاوت سنی در دو گروه مورد (میانگین و انحراف معیار $13 \pm 46/6$ سال و گروه شاهد با $11/7 \pm 45/9$ سال) از لحاظ آماری معنادار نبوده و دو گروه از لحاظ سنی همسان بودند.

در کل نمونه‌های کشت شده کمینه و بیشینه فراوانی کاندیدا آلبیکانس ۰ و ۹۰۰۰۰ بود و میانگین کلنی این قارچ در نمونه‌های مورد بررسی CFU $12926/38$ بود. از سوی دیگر مشخص شد که بین Angular cheilitis و وجود کاندیدا آلبیکانس در ضایعه‌ها ارتباط مستقیم وجود داشته است؛ یعنی هر ضایعه‌ای که نمونه‌برداری شده حاوی کاندیدا آلبیکانس بوده است. توزیع فراوانی استافیلوکوک اورئوس بر حسب سن و جنس به دلیل کشت منفی این باکتری در تمام نمونه‌ها قابل بررسی نبود و نشان می‌دهد که هم در گروه شاهد و هم در گروه مورد، مواردی از استافیلوکوک دیده نشده است و طبعاً اختلافی ندارند ($P < 0/9$) (جدول ۱).

میانگین سنی افراد بیمار حدود ۴۶ سال بود که از مطالعه Mirza کمتر بود. با توجه به اینکه در مطالعه حاضر افراد با دندان مصنوعی وارد نشده بودند، پایین‌تر بودن میانگین سنی بیماران منطقی بود.

در مطالعه‌ای دیگر، افراد دارای دنچرهای آکریلی و سایر ابزارهای پروتز دهانی نیز بررسی شدند. با توجه به این که وجود ابزارهای پروتز دندانی به دلیل ایجاد فضاهای غیر قابل دسترس توسط بزاق می‌تواند سبب تسهیل رشد کاندیدا آلبیکانس و به دنبال آن رشد استافیلوکوک اورئوس شود (۳۲). فراوانی استافیلوکوک اورئوس در این مطالعه ۶۳ درصد گزارش شده بود، در مطالعه حاضر و مطالعه Oza و Doshi افراد دارای دندان مصنوعی آکریلی و ابزارهای پروتز دندانی وارد مطالعه نشده تا تأثیر هرگونه عامل خارجی بر انگولار کیلیتیس حذف شود (۲). در مطالعه Oza و Doshi میکروارگانیزم‌های جدا شده از ضایعه انگولار کیلیتیس استافیلوکوک اورئوس، کاندیدا یا استرپتوکوک در ۸۲/۵ درصد بودند. از بین بیماران، استافیلوکوک اورئوس به ترتیب در ۷۵/۵ درصد، کاندیدا در ۴۸/۴ درصد و استرپتوکوک در ۱۳/۵ درصد مشاهده شد. Candida stellastodia در نیمی از موارد کشت مثبت کاندیدا مشاهده شد. در اکثر بیماران دندان‌دار و بی‌دندان، استافیلوکوک اورئوس رشد زیادی نشان داد (۲). این یافته با مطالعه حاضر کاملاً مغایرت داشت. از آنجا که در مطالعه آنها معیار حذف بیماران با مشکلات زمینه‌ای، مثل دیابت یا ضعف سیستم ایمنی نبود، کشت استاف اورئوس به میزانی بالاتر از معمول و کشت گونه‌های غیر آلبیکانس را می‌توان به مشکلات زمینه‌ای بیماران نسبت داد (۲).

در مطالعه‌ای که افراد دچار دنچر استوماتیت بررسی شدند، با توجه به این که دنچر استوماتیت یک عفونت مرتبط با کاندیدا است و حضور استافیلوکوک اورئوس هم در این ضایعه پررنگ‌تر است، بنابراین فراوانی استافیلوکوک اورئوس در موارد انگولار کیلیتیس انتخاب شده در مطالعه حاضر انتظار می‌رفت که کم باشد.

لحاظ آماری معنادار نبود که نشان‌دهنده همسان‌سازی سنی در دو گروه بود. در مطالعه دیگر میانگین سنی افراد ۶۳/۰۷ سال بود که کمترین سن و بیشترین سن بیماران ۳۸ و ۸۸ سال بود (۲۹). طبق نتایج نشان داده شده فراوانی انگولار کیلیتیس در سنین بالا (دهه ۳ تا ۶) بیشتر بوده است. دلیل آن تطابق ضعیف پروتز، از دست دادن ابعاد عمودی پروتز و کمبودهای تغذیه‌ای، مکیدن شست، لیس زدن لب و گاز گرفتن گوشه لب‌ها و افتادگی گوشه‌های دهان از عوامل رایج شناسایی شد (۲۹).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر، توزیع فراوانی استافیلوکوک اورئوس در سن و جنس به دلیل کشت منفی این باکتری در تمام نمونه‌ها قابل بررسی نبود.

مطالعه حاضر به روش سواب کردن گوشه دهان انجام گرفت که با اغلب مطالعه‌های پیشین همسان بود (۳۰، ۳۱)، اما در برخی مطالعه‌ها نمونه‌گیری با روش اسمیر انجام شد (۲۷). با توجه به این که روش سواب نسبت به اسمیر، محافظه‌کارانه‌تر است، فراوانی استافیلوکوک اورئوس در مطالعه حاضر کمتر گزارش شد. اما سایر مراحل روش کار با بسیاری از مطالعه‌های پیشین مشابه بود (۷، ۸). برای ورود به این مطالعه از معیارهای ورود سخت‌گیرانه استفاده شد که نسبت به مطالعه‌های پیشین ارجح بود. با توجه به این که وجود بیماری‌های سیستمیک و استفاده از داروهایی که سیستم ایمنی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهند، استافیلوکوک اورئوس نیز فرصت رشد داشته، اما در مطالعه حاضر افراد دارای بیماری‌های سیستمیک و یا افرادی که در یک ماه اخیر از هرگونه دارو برای درمان استفاده کرده بودند از مطالعه حذف شدند تا تأثیر این عوامل به حداقل برسد.

در مطالعه Mirza ۷۰ بیمار با تشخیص بالینی انگولار کیلیتیس با میانگین سنی ۶۳/۰۷ سال و انحراف معیار ۱۱/۰۸ شرکت کردند. شایع‌ترین دلیل یافت شده در هر دو جنس، ساخت نامناسب پروتز (۴۸/۵۷ درصد) و سپس از دست دادن ابعاد عمودی صورت یا سایش دندان‌ها (۲۷/۱۴ درصد) و کمبودهای تغذیه‌ای ۱۱ (۱۵/۷۱ درصد) بود. دلایل انگولار کیلیتیس با جنسیت تفاوت معناداری نشان نداد (۲۶). در مطالعه حاضر

دندانپزشکی مراجعه کرده بودند. Krishnan در یک مطالعه با مقایسه افراد HIV مثبت با انگولار کیلیتیس و HIV منفی با انگولار کیلیتیس به این نتیجه رسید که از گروه HIV مثبت ۳۰ درصد استافیلوکوک اورئوس و ۶۵ درصد کاندیدا آلبیکنس کشت شد. صرفاً ۵ درصد همزمان کاندیدا آلبیکنس و استاف اورئوس همزمان داشتند. در حالی که در گروه HIV منفی، ۱۳ درصد استافیلوکوک اورئوس، ۵۶ درصد کاندیدا آلبیکنس و ۱۳ درصد به طور همزمان کاندیدا و آلبیکنس و استافیلوکوک اورئوس داشتند (۳۰).

مطالعه‌ها نشان داده که با پیشرفت و دوام ضایعه، استافیلوکوک اورئوس به گیرنده‌های هایفای کاندیدا آلبیکانس متصل شده و عفونت قارچی به عفونت همزمان قارچی و باکتریایی تبدیل می‌شود (۳۵). در مطالعه حاضر احتمالاً حضور استافیلوکوک اورئوس در ضایعه‌های انگولار کیلیتیس به دلیل مزمن شدن ضایعه و باقی ماندن هایفای کاندیدا برای تسهیل اتصال استافیلوکوک اورئوس در موارد خفیف که محدود به ناحیه کوچکی از گوشه لب بود کشت استافیلوکوک اورئوس منفی بود. قابل ذکر است که با توجه به مشکلاتی که در تشخیص و شناسایی این باکتری وجود دارد، ممکن است فراوانی این باکتری در دهان کمتر تخمین زده شود.

نقطه قوت مطالعه حاضر نسبت به مطالعه‌های پیشین، داشتن معیارهای سخت‌گیرانه بود تا فراوانی گونه استاف اورئوس را در ضایعه‌های انگولار کیلیتیس افراد فاقد بیماری سیستمیک به دست آورد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر کم بودن تعداد بیماران بود که با توجه به معیارهای ورود سخت‌گیرانه مطالعه ممکن نبود. با توجه به این که استافیلوکوک اورئوس به طور متناوب از دهان افراد ایزوله می‌شود، از این رو اغلب مطالعه‌ها روی انگولار کیلیتیس به صورت Longitudinal انجام شده تا فرصت زمان کافی برای بررسی عفونت‌های فرصت‌طلب فراهم آید. استفاده نادرست از درمان‌های ضدقارچ و تکمیل نشدن دوره درمان به عنوان عوامل شکست در درمان این ضایعه مدنظر قرار گیرد.

با توجه به این که فراوانی استافیلوکوک اورئوس در ضایعه‌های دنچر استوماتیت در مطالعه‌های مختلف ۲/۷ تا ۸۱/۴ درصد گزارش شده است (۷)، بنابراین احتمال کشت استافیلوکوک اورئوس در ضایعه‌های همزمان دنچر استوماتیت و انگولار کیلیتیس نسبت به انگولار کیلیتیس به تنهایی بیشتر است. تشخیص انگولار کیلیتیس به راحتی بر اساس شواهد بالینی انجام می‌شود. درمان انگولار کیلیتیس بر حسب علت عفونی و یا غیر عفونی بستگی دارد. برای نوع عفونی، داروی قارچ کش باید سه بار در روز به مدت دو هفته در گوشه‌های لب استفاده شود. سایر داروها شامل استفاده از پماد نیستاتین ۱۰۰۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر است که دو بار در روز استفاده می‌شود. کرم میکونازول ۲ درصد به صورت موضعی (با یا بدون هیدروکورتیزون ۱ درصد) در موارد عفونت‌های مختلط استافیلوکوک و کاندیدا بهترین پاسخ را به این درمان می‌دهند (۲۸). درمان‌های غیرشیمیایی از جمله عصاره دارچین هم در مطالعه‌ها برای درمان کاندیدا پیشنهاد شده است (۳۳).

از آنجا که هر چه ضایعه انگولار کیلیتیس شدیدتر و مزمن‌تر باشد، احتمال همراه شدن با عفونت‌های فرصت‌طلب از جمله استافیلوکوک اورئوس بیشتر است (۳۴)، از نمونه‌های مورد بررسی در این مطالعه، استافیلوکوک اورئوس جداسازی نشد. همچنین قابل ذکر است که در ضایعه‌های شدیدتر انگولار کیلیتیس به دلیل گسترش ناحیه‌ای ضایعه به پوست مجاور، احتمال جایگزینی گونه‌های استافیلوکوک در انگولار کیلیتیس نسبت به ضایعه‌هایی که خفیف‌تر بوده و محدود به مخاط لبی هستند، بیشتر خواهد بود. چرا که استافیلوکوک اورئوس یک فلور نرمال پوستی است که در صورت گسترش التهاب از مخاط لب به پوست مجاور ناحیه ملتهب اضافه شده و تکثیر می‌شود (۹).

افرادی که دارای ضایعه‌های شدیدتر و پیشرفته‌تر انگولار کیلیتیس هستند، اغلب به متخصص پوست مراجعه می‌کنند اما نمونه‌های بررسی شده در مطالعه حاضر بیمارانی با شدت کم و ضایعه‌های اولیه بودند که برای معاینه‌های دندانپزشکی به کلینیک

پیشنهادهات

توصیه می‌شود عوامل زمینه‌ای برای وجود/استافیلوک/اورئوس در انگولار کیلیتیس در مطالعه‌های آتی بررسی شود. در موارد مقاوم به درمان باید دلایل زمینه‌ای برای کشت استاف اورئوس مدنظر قرار گیرد. شیوع/استافیلوکوک و نقش آن در پاتوژنز بیماری‌های دهان به طور کامل شناخته نشده است. به دلیل مشکلاتی که در تشخیص و شناسایی این باکتری وجود دارد، ممکن است شیوع واقعی این باکتری در دهان کمتر تخمین زده شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، باکتری/استافیلوکوک/اورئوس در هیچ‌کدام از ضایعه‌های انگولار کیلیتیس حضور نداشت. توصیه می‌شود مصرف آنتی‌بیوتیک برای درمان انگولار کیلیتیس به موارد مقاوم به درمان و بعد از کشت میکروبی موکول شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه، در دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد بررسی، و با کد اخلاق IR.SSU.REC.1396.21 ثبت شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل بخشی از پایان‌نامه شماره ۸۳۲ خانم دینا یغمایی برای دریافت درجه دکترای حرفه‌ای در رشته دندانپزشکی از دانشکده دندانپزشکی یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد واحد پردیس بین الملل بود. نویسندگان مقاله مراتب قدردانی و تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد برای حمایت مالی اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافی را گزارش نکرده‌اند.

References

1. Karajacob AS, Goh JPE, Kallarakkal TG, Tay ST. First isolation and identification of *Cystobasidium calyptogenae* from the oral samples of an elderly patient presenting with angular cheilitis. *European journal of medical research*. 2022;27(1):48.
2. Oza N ,Doshi J. Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian Journal of Dental Research*. 2017;28(6):661-5.
3. Macias-Paz IU, Pérez-Hernández S, Tavera-Tapia A, Luna-Arias JP, Guerra-Cárdenas JE, Reyna-Beltrán E. *Candida albicans* the main opportunistic pathogenic fungus in humans. *Revista Argentina de Microbiología*. 2023;55(2):189-98.
4. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans*-The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2021;7(2).
5. Pouyafard A, Jabbaripour N, Jafari A-A, Owlia F. Investigating the Anti-fungal Activity of Different Concentrations of Aloe vera in *Candida albicans* Infection under In Vitro Conditions. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*. 2023;31(146):268-74.
6. Owlia f, Jafari A-A, Ahadian H, Khalilzadeh SH, Hajimir F. A Comparative Study of *Candida* Species and Colonization in Whole Saliva of Controlled and Uncontrolled Diabetic Patients with Fasting Blood Sugar. *The Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2021;29(1):3412-9.
7. Garbacz K, Kwapisz E, Wierzbowska M. Denture stomatitis associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus* :a case report. *BMC oral health*. 2019;19(1):219.
8. Krishnan PA, Anil S, Vijayan S. Angular Cheilitis - An Updated Overview of the Etiology, Diagnosis, and Management. *Journal of Dentistry and Oral Sciences*. 2021;8:1433-38.
9. Lugović-Mihić L, Pilipović K ,Crnarić I, Šitum M, Duvančić T. Differential Diagnosis of Cheilitis - How to Classify Cheilitis? *Acta clinica Croatica*. 2018;57(2):342-51.
10. Milani M, Curia R, Shevlyagina NV, Tatti F. *Staphylococcus aureus*. Bacterial Degradation of Organic and Inorganic Materials: *Staphylococcus aureus* Meets the Nanoworld: Springer; 2023. p. 3-20.
11. Perić M, Miličić B, Kuzmanović Pfićer J, Živković R, Arsić Arsenijević V. A Systematic Review of Denture Stomatitis: Predisposing Factors, Clinical Features, Etiology ,and Global *Candida* spp. Distribution. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*. 2024;10:(5).
12. Campos J, Pires MF, Sousa M, Campos C, da Costa C, Sampaio-Maia B. Unveiling the Relevance of the Oral Cavity as a *Staphylococcus aureus* Colonization Site and Potential Source of Antimicrobial Resistance. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2023;12:(6).
13. Price JR, Cole K, Bexley A, Kostiou V, Eyre DW, Golubchik T, et al. Transmission of *Staphylococcus aureus* between health-care workers, the environment, and patients in an intensive care unit: a longitudinal cohort study based on whole-genome sequencing. *The Lancet Infectious diseases*. 2017;17(2):207-14.
14. Reyes N, Montes O, Figueroa S, Tiwari R, Sollecito CC, Emmerich R, et al. *Staphylococcus aureus* nasal carriage and microbiome composition among medical students from Colombia: a cross-sectional study. *F1000Research*. 2020;9:78.
15. Pandarathodiyil AK, Anil S, Vijayan SP. Angular cheilitis—an updated overview of the etiology, diagnosis, and management. *Int J Dent Oral Sci*. 2021;8(2):1433-8.
16. Lu S-Y. Oral candidosis: pathophysiology and best practice for diagnosis, classification, and successful management. *Journal of Fungi*. 2021;7(7):555.
17. Tahmasebi E, Keshvad A, Alam M, Abbasi K, Rahimi S, Nouri F, et al. Current infections of the orofacial region: treatment, diagnosis, and epidemiology. *Life*. 2023;13(2):269.
18. Ahmad-Mansour N, Loubet P, Pouget C, Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne JP, et al. *Staphylococcus aureus* Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. *Toxins*. 2021;13:(10).
19. Ahmed SK, Hussein S, Qurbani K, Ibrahim RH, Fareeq A, Mahmood KA, et al. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*. 2024;2: 2:100081.
20. Hidayati Y, Asnaily A, Jumaisal A, Simanjuntak JP. Comparison of Several Types of Plasma as Media in the Germ Tube Test for Identification of *Candida Albicans*. *Jurnal Teknokes*. 2023;16:(2).

21. Yu M, Shi H, Shen H, Chen X, Zhang L, Zhu J, et al. Simple and rapid discrimination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* based on Gram staining and machine vision. *Microbiology spectrum*. 2023;11(4):e05282-22.
22. Ghayyib AA, Ahmed IA, Ahmed HK. Isolation, Molecular Identification, and Antimicrobial Susceptibility Testing of *Staphylococcus aureus* Isolates. *HIV Nursing*. 2022;22(2):278-83.
23. Árnadóttir SS. Comparison of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* screening methods and their possible utilization for *Staphylococcus capitis* screening.
24. Chiriac A, Chiriac AE, Pinteala T, Spinei A, Savin L, Zelenkova H, et al. Angular cheilitis—an oral disease with many facets. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2024;1-8.
25. Devi S, Duraisamy R. Prevalence of Angular Cheilitis and Assessment of Factors Associated with It-A Retrospective Study. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(4):5947-54.
26. Mirza D, Soomro SN, Salman S, Memon P, Alarifi A, Omer SA, editors. Occurrence of Angular Cheilitis Among Dental Patients of Sindh Province: A Cross-Sectional Study. *Medical Forum Monthly*; 2021.
27. Oza N, Doshi JJ. Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian journal of dental research : official publication of Indian Society for Dental Research*. 2017;28(6):661-5.
28. Pandarathodiyil AK, Anil S, Vijayan SP. Angular cheilitis-an updated overview of the etiology, diagnosis, and management. *Int J Dent Oral Sci*. 2021;8(2):1433-8.
29. Occurrence of Angular Cheilitis Among Dental Patients of Sindh Province: A Cross-Sectional Study. *Medical Forum Monthly*. 2024;32(9).
30. Krishnan PA, Kannan R. Comparative study on the microbiological features of angular cheilitis in HIV seropositive and HIV seronegative patients from South India. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2013;17(3):346-50.
31. Oza N, Doshi J. Angular cheilitis: A clinical and microbial study. *Indian Journal of Dental Research*. 2017;28:661.
32. Montoya C, Roldan L, Yu M, Valliani S, Ta C, Yang M, et al. Smart dental materials for antimicrobial applications. *Bioactive Materials*. 2023;24:1-19.
33. mahdavi f, amirkhani a, owlia f. In vitro comparison of Anti-Candidal Activity of cinnamon and *Quercus infectoria* hydroalcoholic extracts with nystatin in treatment of denture stomatitis. *journal of research in dental sciences*. 2020;17(3):192-200.
34. Peters BM, Ovchinnikova ES, Krom BP, Schlecht LM, Zhou H, Hoyer LL, et al. *Staphylococcus aureus* adherence to *Candida albicans* hyphae is mediated by the hyphal adhesin Als3p. *Microbiology (Reading, England)*. 2012;158(Pt 12):2975-86.
35. Pasman R, Krom BP, Zaat SAJ, Brul S. The Role of the Oral Immune System in Oropharyngeal Candidiasis-Facilitated Invasion and Dissemination of *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in oral health*. 2022;3:851786.