

مروری بر استرس اکسیداتیو در آفت راجعه دهانی

دکتر مهسا مهریاری^۱ - دکتر نازنین مرتضوی^{۱†} - دکتر فاطمه صیادی^۱ - دکتر سامان محسنی توکلی^۱ - دکتر شقایق زاهد پاشا^۱ -

دکتر سید هادی مرتضوی امیری^۱ - دکتر علی بیژنی^۲ - دکتر حامد حسین کاظمی^۳ - دکتر مینا مطلب نژاد^۴

۱- دستیار تخصصی گروه آموزشی بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲- مدیر توسعه پژوهش دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳- استادیار گروه آموزشی بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- دانشیار گروه آموزشی بیماری‌های دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

A review on the oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis

Mahsa Mehryari¹, Nazanin Mortazavi^{1†}, Fatemeh Sayyadi¹, Saman Mohsenitavakoli¹, Shaghayegh Zahedpasha¹,
Seydhadhi Mortazaviamiri¹, Ali Bijani², Hamed Hossein Kazemi³, Mina Motallebnejad⁴

1[†]- Post-graduate Student, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran (mortazavi_nazanin@yahoo.com)

2 -Head of Research Development Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

3- Assistant Professor, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4- Associate Professor, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Background and Aims: The purpose of the present study was to review the studies regarding serological and salivary oxidant / antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS).

Materials and Methods: The literature was searched using key words RAS, Antioxidants, Saliva, Hematinic (s) and Hematinic Acid in the last 10 years, particularly the recent 3 years (2010-2013). Of a total 37 clinical trials, 18 case-control articles were selected and evaluated; fulfilling the requirements as the RAS patients having at least 3 oral aphthous attack per year. The exclusion criteria included systemic as well as periodontal diseases, iron deficiency associated anemia, medication usage and smoking.

Conclusion: Almost all lipid-peroxidation studies in serum and saliva were manifested by an increase of malondialdehyde (MDA) concentration in RAS patients compared with controls. This would indicate the role of reactive oxygen species (ROS) in the etiology of the disease. Serum trace elements (Zn, Se) were reduced and Cu was increased in RAS patients in comparison with control individuals. A decreased serum superoxide dismutase (SOD) and an increased salivary SOD were observed in all RAS patients. Catalase (CAT) and uric acid (UA) analyses were non-inclusive. Levels of paraoxonase and arylesterase as well as antioxidant vitamins (A, E, C) were lower in RAS patients than that of controls.

Key Words: Recurrent aphthous stomatitis, Antioxidant, Saliva, Hematinic(s), Hematinic acid

Journal of Dental Medicine-Tehran University of Medical Sciences 2015;27(4):279-89

†مؤلف مسوول: نشانی: بابل - دانشگاه علوم پزشکی بابل - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی بیماری‌های دهان
تلفن: ۰۹۱۷۳۰۰۱۲۹۹ نشانی الکترونیک: mortazavi_nazanin@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، مروری بر تحقیقات انجام یافته در زمینه وضعیت اکسیدان/ آنتی اکسیدانی در سرم و بزاق بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی (RAS) بود.

روش بررسی: با استفاده از واژه‌های کلیدی استوماتیت آفتی راجعه، آنتی اکسیدان، بزاق، هماتینیک و هماتینیک اسید، مقالات ۱۰ سال گذشته و به طور عمده ۳ سال اخیر (۲۰۱۰ تا ۲۰۱۳) استخراج شدند. از مجموع ۳۷ مطالعه کلینیکی مورد بررسی، ۱۸ مقاله موردی شاهدی بر روی بیماران مبتلا به RAS که حداقل ۳ بار در سال دچار حملات آفتی می‌شدند، انتخاب گردیدند. مقالات مربوط به بیماری‌های سیستمیک و پریودنتال، کم خونی فقر آهن، مصرف داروها و استعمال دخانیات از مطالعه خارج گردیدند.

بحث و نتیجه‌گیری: تقریباً در تمامی تحقیقاتی که پراکسیداسیون چربی‌ها را بررسی نموده‌اند، غلظت‌های سرولوژیکی و بزاقی MDA در بیماران آفتی نسبت به افراد سالم، افزایش مشهودی داشته و نقش ROS در اتیولوژی بیماری را نشان می‌دهند. از بین عناصر کمیاب خون، کاهش عناصر روی و سلیوم و افزایش عنصر مس در بیماران در مقایسه با موارد کنترل مشاهده شده است. تحقیقات همگی حاکی از کاهش میزان SOD در سرم و افزایش این شاخص در بزاق بیماران مبتلا به RAS بوده است. تغییرات میزان کاتالاز و اسید اوریک در بیماران متناقض بوده، شاخص‌های آنتی اکسیدانی پاراکسوناز، آریل استراز و نیز ویتامین‌های A, E, C در سرم بیماران RAS نسبت به موارد کنترل پایین‌تر بوده است.

کلید واژه‌ها: استوماتیت آفتی راجعه، آنتی اکسیدان، بزاق، هماتینیک، هماتینیک اسید

وصول: ۹۳/۰۱/۲۰ اصلاح نهایی: ۹۳/۰۹/۳۰ تأیید چاپ: ۹۳/۱۰/۰۸

مقدمه

آفت راجعه دهانی یکی از شایع‌ترین اختلالات مخاطی دهانی است که به صورت زخم‌های راجعه دردناک مشخص می‌شود. نمای کلینیکی آن به وسیله زخم کوچک منفرد یا متعدد، کم عمق، گرد یا بیضی با حدود مشخص و هاله التهابی اریتماتوز مشخص می‌شود. انواع آن از نظر اندازه شامل مینور، ماژور و هریتی فرم است که در ۸۰٪ موارد مینور هستند (۱). علی‌رغم مطالعات گسترده، اتیولوژی و پاتوژنز دقیق آن تاکنون ناشناخته باقی مانده است (۲،۳). عمده‌ترین عوامل شناخته شده در ایجاد آفت راجعه دهانی، وراثت، نقایص هماتولوژیک و اختلالات ایمنولوژیک می‌باشند. عوامل دیگر شامل تروما، استرس، تغییرات هورمونی و آلرژی به غذاهاست، این عوامل می‌توانند به طور مستقیم یا غیرمستقیم توازن اکسیدان/ آنتی اکسیدان بدن را تغییر دهند و تولید رادیکال آزاد را تسریع نمایند. رادیکال آزاد به طور شایعی به عنوان نمونه اتمی یا مولکولی است که یک یا بیشتر الکترون جفت نشده در ساختارش وجود دارد. مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد در سیستم بیولوژی رادیکال‌های مشتق از اکسیژن است. سایر ترکیبات راکتیو تحت عنوان نمونه‌های راکتیو اکسیژن (ROS) شناخته می‌شوند (۴،۵).

به نظر می‌رسد افزایش استرس اکسیداتیو و عدم توازن اکسیدان/ آنتی اکسیدان بدن در واکنش‌های التهابی آفت دهانی اهمیت

دارد (۶،۷). استرس اکسیداتیو در زمانی که غلظت‌های داخل سلولی ROS بالاتر از میزان فیزیولوژیک در داخل یا خارج سلول تولید گردند، اتفاق می‌افتد. شرایطی نظیر عفونت ویروسی و باکتریایی، هیپرترمی، اشعه UV باعث استرس اکسیداتیو می‌شوند.

پاتولوژی مرتبط با ROS مشتق از توانایی تغییر ماکرومولکول‌های سلولار و خارج سلولار نظیر پروتئین، لیپید و DNA و بر هم زدن عملکرد سلولی می‌باشد. سلول‌های پستانداران برای جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به سیستم آنتی اکسیدان مجهز هستند که اجازه حیات در محیط هوازی را می‌دهد (۵،۱).

آنتی اکسیدان ماده‌ای است که بتواند از آسیب اکسیداتیو به مولکول هدف جلوگیری کند یا باعث تأخیر آن آسیب شود. تغییر جزئی در فعالیت فیزیولوژیک آنتی اکسیدان می‌تواند اثر مخربی بر مقاومت سلول‌ها در برابر آسیب‌های ناشی از عوامل اکسیدان تا حتی مرگ سلول‌ها داشته باشد (۲،۸). زمانی که آنتی اکسیدان به اندازه کافی وجود نداشته باشد و عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و ROS با آنتی اکسیدان ایجاد شود، رادیکال‌های آزاد شروع به آسیب زدن به سلول‌های سالم می‌کنند و مشکلاتی مانند آسیب به سلول‌های ایمنی ایجاد کرده و در نهایت باعث افزایش ریسک عفونت می‌شوند (۹،۱۰،۱۱) Malondialdehyde (MDA) محصول اصلی تولید پراکسیداسیون اسید چرب غیراشباع است و به عنوان شاخص استرس

مطالعات مختلف در این زمینه ارایه داده شود (۴۱-۹، ۵، ۶، ۱). هدف از این مطالعه مروری بر تحقیقات انجام یافته در زمینه وضعیت اکسیدان / آنتی اکسیدانی در سرم و بزاق بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی بود.

روش بررسی

پایگاه‌های مورد بررسی

جهت یافتن و در نظر گرفتن مقالات مورد نظر برای این مطالعه پایگاه‌های Scirus scopus، Google scholar، Pubmed، Iranmedex، از سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۳ مورد بررسی قرار گرفتند. بیشترین مقالات طی سه سال اخیر (۲۰۱۰ تا ۲۰۱۳) بوده است. (جداول ۱ و ۲).

واژه‌های کلیدی فارسی: استوماتیت آفتی راجعه، آنتی اکسیدان، بزاق، هماتینیک، هماتینیک اسید
واژه‌های کلیدی انگلیسی:

Recurrent aphtous stomatitis, Antioxidant, Saliva,
Hematinic (s), Hematinic acid

معیارهای ورود و خروج مقالات مورد مطالعه

در مجموع ۳۷ مطالعه (۲۰۰۳-۱۳) مورد بررسی قرار گرفت که از بین آن‌ها ۱۹ مقاله وارد این مطالعه Systematic review شدند و ۱۹ مقاله طبق معیارهای خروج در مطالعه قرار نگرفتند (جداول ۱ و ۲). معیارهایی که برای ورود و خروج در مطالعه مروری در نظر گرفتیم شامل موارد زیر بود:

- ۱- مقالاتی وارد طرح شدند که مطالعات بر روی نمونه‌های انسانی انجام شد.
- ۲- مقالاتی که وارد طرح شدند همگی از نوع موردی- شاهدی بودند و انواع دیگر مقالات از مطالعه حذف شدند.
- ۳- مقالاتی انتخاب شدند که فقط آفت راجعه دهانی را بررسی نمودند و ضایعات شبه آفت و سایر زخم‌ها و ضایعات مخاطی در نظر گرفته نشد.

اکسیداتیو مورد استفاده می‌باشد. علاوه بر این شاخص‌های Total Oxidant Status و (OSI) Oxidative Stress Index (TOS) نیز جهت بررسی سیستم اکسیدان به کار می‌روند که OSI تحت عنوان شاخص استرس اکسیداتیو و TOS وضعیت تام اکسیدان است (۵، ۶، ۱). شایع‌ترین نوع بررسی میزان استرس اکسیداتیو روشی است که غلظت تولیدات پروکسیداسیون را در مایعات بدن نظیر بزاق و سرم می‌سنجند (۶).

آنتی اکسیدان‌ها در تمام بافت‌ها و مایعات بدن از جمله بزاق و سرم وجود دارند. یکی از مهم‌ترین سیستم‌های دفاعی سرم و بزاق سیستم آنتی اکسیدان است. این سیستم شامل اولاً فعالیت آنزیماتیک نظیر سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوکاتایون پراکسیداز (GSHPx) و ثانیاً فعالیت غیر آنزیماتیک شامل ویتامین‌های A، E، C، ملاتونین، اسید اوریک (UA) و گلوکاتایون است (۱، ۵).

از بین اجزای مختلف سیستم آنتی اکسیدان که حاوی مولکول‌ها و آنزیم‌های مختلفی است. مولکول اسید اوریک و آنزیم پراکسیداز مهم‌ترین آن‌ها هستند که در آب محلول هستند. غلظت آنتی اکسیدان‌های محلول در چربی که توسط لیپوپروتئین‌ها حمل می‌شوند، بسیار کم است و تنها ۱۰٪ ظرفیت تام آنتی اکسیدان بزاق را شامل می‌شود. اسیداوریک مهم‌ترین مولکول آنتی اکسیدان در بزاق است که حدود ۷۰٪ ظرفیت تام آنتی اکسیدان بزاقی را تشکیل می‌دهد. طبق مطالعات اخیر دومین مولکول مهم با اثر آنتی اکسیدانی، اسید اسکوریک است (۴). در سیستم آنزیماتیک آنتی اکسیدان بزاقی، پراکسیداز مهم‌ترین آنزیم است که علی‌رغم اهمیت زیادی که دارد تنها ۰/۰۱٪ پروتئین تام بزاق را شامل می‌شود و دومین آنزیم مهم سوپراکسید دسموتاز است. سایر آنزیم‌های بزاق قابل کشف از جمله کاتالاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکتاز اهمیت کمتری دارند (۱، ۴، ۵). شاخص آنتی اکسیدان تام بزاق تحت عنوان TAC نامیده می‌شود که شامل کل سیستم آنتی اکسیدانی بزاق در کنار هم می‌باشد که اثرشان بیشتر از هر یک از اجزا به تنهایی است.

مطالعات گوناگونی در ارتباط با سیستم اکسیدان / آنتی اکسیدان بزاق و سرم در افراد مبتلا به آفت راجعه دهانی انجام شده و ما در این مطالعه به مرور مطالعات گوناگون Systematic review پرداختیم و یافته‌های آن‌ها در کنار هم جمع‌بندی شده تا نتایج جامعی از مجموع

جدول ۱- لیست مقالات وارد شده در مطالعه

نوع نمونه		یافته‌ها		تعداد نمونه‌ها (گروه الف: افراد دارای آفت) (گروه ب: افراد سالم)	مطالعه (نویسنده، سال)
سرم	بزاق	بررسی آنتی اکسیدان‌ها	بررسی اکسیدان‌ها		
✓		AOP * ↓	* ↑ MDA	گروه الف: ۲۲ گروه ب: ۲۳	Cimen و همکاران ۲۰۰۳ (۳۰)
✓	✓	* ↑ SOD و CAT (بزاق) * ↓ SOD و CAT (سرم)		گروه الف: ۲۲ گروه ب: ۳۰	Karıncaoglu و همکاران ۲۰۰۵ (۵)
✓	✓	ویتامین‌های A و E و C ↓ *	* ↑ MDA	گروه الف: ۲۰ گروه ب: ۲۰	Saral و همکاران ۲۰۰۵ (۳۱)
	✓	TAC شاخص آنتی اکسیدان میلوپراکسیداز	TOS OSI	گروه الف: ۲۵ گروه ب: ۵۰	Caglayane و همکاران ۲۰۰۸ (۳۹)
	✓	* GSHPx ↓	* ↑ MDA	گروه الف: ۲۶ گروه ب: ۲۱	Arikan و همکاران ۲۰۰۹ (۹)
✓	✓	SOD (پلازما) ↓ * * ↑ UA و GSHPx (پلازما) * ↑ SOD (بزاق) * ↓ UA و GSHPx (بزاق)		گروه الف: ۳۲ گروه ب: ۳۲	Shambulingappa و Ganesan ۲۰۰۶-۹ (۳۵)
✓	✓	SOD (اریتروسیت‌ها) ↓ * CAT و GSHPx (اریتروسیت‌ها) و TAC (پلازما و بزاق)		گروه الف: ۳۱ گروه ب: ۳۲	Momen Beitollahi و همکاران ۲۰۱۱ (۱)
✓		ویتامین E ↓ *		گروه الف: ۱۹ گروه ب: ۱۷	Azizi و همکاران ۲۰۱۰ (۳۴)
✓	✓	* ↓ SOD و CAT و UA (پلازما) * ↑ GSHPx (پلازما) * ↑ SOD و CAT و UA (بزاق) * ↓ GSHPx (بزاق)		گروه الف: ۴۰ گروه ب: ۴۰	Bhanpur و Saxena ۲۰۱۱ (۳۶)
	✓	TAC	* ↑ MDA	گروه الف: ۳۰ گروه ب: ۳۰	Shirzad و Farhad Mollashahi ۲۰۱۱ (۶)
✓		ویتامین‌های A و E و C	MAD	گروه الف: ۲۵ گروه ب: ۲۴	Khademi و همکاران ۲۰۱۲ (۳۳)
	✓	TAC		گروه الف: ۲۵ گروه ب: ۲۵	Azizi و همکاران ۲۰۱۲ (۱۰)
✓		ویتامین A ↓ *		گروه الف: ۱۹ گروه ب: ۱۹	Azizi و همکاران ۲۰۱۲ (۱۱)
✓		* ↑ CAT * ↓ GSHPx و SOD		گروه الف: ۳۰ گروه ب: ۳۰	Gupta و همکاران ۲۰۱۴ (۳۷)
✓		* ↑ Cu و CAT * ↓ Se و Zn و GSHPx و SOD1	* ↑ MDA	گروه الف: ۳۳ گروه ب: ۳۰	Ozturk و همکاران ۲۰۱۳ (۳۲)
	✓	* ↑ IgA (در فاز حاد و بهبودی)		گروه الف: ۳۳ گروه ب: ۳۳	Mohammad و همکاران ۲۰۱۳ (۴۱)
✓		* ↓ TAC * ↓ ARES و PON1	اکسیدان ↑ ↑ OSI	گروه الف: ۳۱ گروه ب: ۳۱	Bilgili و همکاران ۲۰۱۳ (۳۸)
✓		* ↓ TAC * ↓ ARES	* TOS ↑ * OSI ↑	گروه الف: ۴۴ گروه ب: ۳۸	Akoglu و همکاران ۲۰۱۳ (۴۰)

* نتایج معنی‌دار می‌باشد ↑ به معنی افزایش شاخص ↓ به معنی کاهش شاخص

جدول ۲- لیست مقالاتی که بنابر معیار خروج از مطالعه حذف شدند.

معیار خروج از مطالعه	نویسنده
افراد با بیماری سیستمیک (آنمی فقر آهن) بررسی درمانی	Akca و همکاران ۲۰۱۳ (۱۲)
بررسی درمانی	Najafi و همکاران ۲۰۱۳ (۱۳)
بررسی اثر روی در سرم بر وضعیت اکسیدان / آنتی اکسیدان	Prasad ۲۰۰۹ (۱۴)
مطالعه مورد- شاهدی نبوده سایر ضایعات مخاطی غیر از آفت هم وارد مطالعه شده بود بررسی درمانی	EL-haddad و Al-Shawaf ۲۰۱۳ (۱۵)
افراد با بیماری سیستمیک (آنمی فقر آهن) عدم بررسی بر روی آفت راجعه بررسی درمانی	Aycicek و همکاران ۲۰۱۳ (۱۶)
بررسی شاخصهای هماتولوژیک (Hb، HCT، ویتامین B12 و..)	Khan و همکاران ۲۰۱۳ (۱۷)
افراد با بیماری سیستمیک (تالاسمی و آنمی فقر آهن) عدم بررسی بر روی آفت راجعه	Aksoy و Ariyurek ۲۰۱۲ (۱۸)
افراد با بیماری سیستمیک (آنمی) بررسی درمانی	Tiwari و همکاران ۲۰۱۱ (۱۹)
بررسی درمانی	Yarnell و Abascal ۲۰۱۰ (۲۰)
در نظر گرفت همه زخمهای شبه آفت بررسی نقایص هماتولوژیک بررسی درمانی	Compliato و همکاران ۲۰۱۰ (۲۱)
بررسی شاخصهای هماتولوژیک	Arbabi kalati و همکاران ۲۰۰۹ (۲۲)
بررسی شاخصهای هماتولوژیک	Borhan Mojabi و همکاران ۲۰۰۹ (۲۳)
افراد با بیماری سیستمیک (آنمی فقر آهن) عدم بررسی بر روی آفت راجعه	Baccin و همکاران ۲۰۰۹ (۲۴)
افراد با بیماری سیستمیک (دیالیز صفاقی) عدم بررسی بر روی آفت راجعه	de Vecchi و همکاران ۲۰۰۷ (۲۵)
بررسی شاخصهای هماتولوژیک	Tekin و همکاران ۲۰۰۷ (۲۶)
بررسی افراد مبتلا به بیماری بهجت	Sepici-Dincel و همکاران ۲۰۰۶ (۴۲)
بررسی سرمی روی	Shaykhiani و Khademi ۲۰۰۸ (۲۷)
افراد با بیماری سیستمیک (همودیالیز) بررسی درمانی	Mimic-Oka و همکاران ۲۰۰۵ (۲۸)
افراد با بیماری سیستمیک (آنمی فقر آهن) بررسی درمانی	Kurtoglu و همکاران ۲۰۰۳ (۲۹)

میزان پتانسیل آنتی اکسیدان پلاسما (AOP) هم در مطالعه Cimen و همکاران به طور معنی‌داری در بیماران آفتی کاهش یافته بود (۳۰).

Saral و همکاران میزان ویتامین آنتی اکسیدانی A، E، C و MDA سرم و بزاق را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند میزان ویتامین‌های آنتی اکسیدانی A، E و C در سرم و بزاق افراد آفتی کمتر و میزان MDA در سرم و بزاق آفتی‌ها بیشتر بوده است (۳۱).

اما در مطالعه‌ای که Khademi و همکاران انجام دادند ارتباطی بین سطح سرمی MDA و ویتامین A، E و C یافت نشد (۳۳).

در مطالعه Azizi و همکاران سطح سرمی ویتامین E در افراد آفتی کمتر بود (۳۴) و در مطالعه دیگری توسط همین گروه سطح سرمی ویتامین A در گروه آفت، میزان کمتری را نشان داد (۱۱).

اما در دو مطالعه دیگر بین میزان آنتی اکسیدان تام بزاق (TAC) و بروز آفت ارتباطی یافت نگردید (۶،۱۰).

در مطالعه Karıncaoglu و همکاران نشان داده شد که میزان CAT و SOD در بزاق بیماران آفتی افزایش و میزان CAT و SOD سرم کاهش یافته بود (۵). میزان GSHPx و اسید اوریک (UA) پلاسما در مطالعه Ganesan و Shambulingappa در بیماران آفتی بیشتر و میزان SOD پلاسما کمتر بود، و میزان GSHPx و UA در بزاق کمتر و SOD بزاق بیشتر بود (۳۵).

آن‌ها این طور نتیجه‌گیری کردند که توازن آنتی اکسیدانی در سرم و بزاق با هم یکسان نیست و در پروسه آفت اثرگذار است (۳۵).

در یک مطالعه میزان SOD و GSHPx و CAT را در اریتروسیت‌ها و TAC در پلاسما و بزاق بیماران آفتی و گروه کنترل مقایسه شد، که در آن میزان SOD در بیماران آفتی کمتر بود اما میزان GSHPx، CAT، TAC تفاوت معنی‌داری نداشت. آن‌ها نتیجه گرفتند که سیستم آنتی اکسیدان بزاق و پلاسما شاخص مناسبی برای وضعیت‌های آنتی اکسیدانی تام بدن در افراد مبتلا به آفت نیست (۱).

اما در مطالعه دیگری میزان SOD، CAT و UA در پلاسما بیماران آفتی کمتر و GSHPx پلاسما بیشتر بود. SOD، CAT و UA بزاق در بیماران آفتی بیشتر و GSHPx بزاق کمتر بود و این طور نتیجه گرفتند که سیستم آنتی اکسیدان بزاق و پلاسما در آفت اثرگذار است و می‌تواند به عنوان شاخص مناسبی در نظر گرفته شود (۳۶).

۴- تنها موضوعات مرتبط با اتیولوژی آفت راجعه دهانی در ارتباط با انواع آنتی اکسیدان‌های بزاق و سرم بررسی شدند و مقالات مرتبط با درمان از مطالعه خارج شدند.

۵- تا حد امکان سعی شد از مطالعاتی استفاده شود که روش نمونه‌گیری و اجرای مراحل کار و حتی تعداد نمونه‌ها نسبتاً مشابه هم باشد، تا هر گونه اثر این موارد در نتایج و یافته‌های مطالعه حذف شوند.

۶- گستره سنی یا جنس خاصی در مقالات در نظر گرفته نشد و تمامی مقالات با گروه‌های سنی و جنسی متفاوت وارد مطالعه شدند که البته در هر مطالعه گروه‌ها از لحاظ سن و جنس همسان‌سازی شده بودند.

۷- در تمامی مقالات ملاک انتخاب بیماران، داشتن آفت در زمان مراجعه و سابقه حداقل ۳ مرتبه ابتلا در طی یکسال بود. گروه کنترل فاقد آفت راجعه و نیز از لحاظ سن و جنس با گروه مورد همسان‌سازی شده بودند.

۸- مقالاتی در نظر گرفته شدند که در آن‌ها عواملی که سبب عدم توازن سیستم اکسیدان- آنتی اکسیدان می‌شوند وجود نداشتند. بنابراین مطالعاتی مورد بررسی قرار داده شد که شرایطی از جمله بیماری پریودنتال، مصرف سیگار، الکل، داروهای نظیر NSAIDs، مصرف مکمل‌های ویتامینی و آهن را بررسی نکرده بودند.

۹- مقالاتی مورد ارزیابی قرار گرفتند که در آن‌ها افراد فاقد بیماری‌های سیستمیک گوناگون بودند نظیر آنمی فقر آهن که روی سیستم اکسیدان آنتی اکسیدان اثر دارد.

۱۰- مقالاتی انتخاب شدند که زبان آن‌ها انگلیسی یا فارسی بود.

یافته‌ها

در ۱۸ مقاله وارد شده در این مطالعه مروری (جدول ۱)، تعداد کلی شرکت‌کنندگان ۱۰۴۲ نفر بود که به صورت متوسط ۵۵ شرکت‌کننده در هر مطالعه قرار گرفتند و به دو گروه مورد (آفت) و کنترل تقسیم شدند.

میزان MDA در بزاق و سرم بیماران آفتی در ۶ مقاله مورد بررسی قرار گرفت (۳۳، ۳۱، ۳۰، ۲۷، ۹، ۶)، که در ۵ مقاله این شاخص‌ها در بیماران آفتی افزایش یافته بود (۳۲-۳۰، ۹، ۶) و در یک مقاله این افزایش معنی‌دار نبود (۳۳).

نتایج را بصورت افزایشی در افراد RAS بیان نمودند. OSI و TOS در مطالعه (۳۸-۴۰) ارزیابی شد که ۲ مطالعه افزایش این شاخص‌ها را در افراد RAS گزارش نمودند (۳۸،۴۰). در ارتباط با آنتی اکسیدان‌ها شاخص‌های مورد بررسی و نیز تعداد مطالعات بیشتر از بررسی اکسیدان‌ها بود. پتانسیل آنتی اکسیدان (AOP) در افراد RAS بصورت کاهش بیان شد (۳۰) میزان تام آنتی اکسیدان در ۶ مطالعه ارزیابی شد (۱۶،۱۰،۳۸-۴۰) که در بیشتر مطالعات، ارتباطی بین این شاخص و RAS وجود نداشت (۱۶،۱۰،۳۹). ویتامین‌های آنتی اکسیدانی در ۴ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (۱۱،۳۱،۳۳،۳۴)، که سه مطالعه کاهش این شاخص را در افراد RAS گزارش نمودند.

اکسیدان‌های مورد بررسی

Malondialdehyde (MDA): محصول اصلی تولید پراکسیداسیون اسید چرب غیراشباع است و به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو مورد استفاده می‌باشد. در اکثر مقالات بررسی شده، افراد مبتلا به آفت افزایش نشان دادند (۶،۹،۳۰،۳۱،۳۳).

Total Oxidant Status (TOS): در بررسی افراد آفتی نتایج معنی‌داری یافت نشد (۳۹).

Oxidative Stress Index (OSI): در بررسی بزاقی و سرمی افراد آفتی افزایش معناداری را نشان داد (۳۸-۴۰).

آنتی اکسیدان‌های مورد بررسی

AOP: پتانسیل آنتی اکسیدان پلاسما است، که میزان آن در افراد آفتی کاهش یافت (۳۰).

TAC: ظرفیت آنتی اکسیدان تام است، که در اکثر مطالعات تفاوت معنی‌داری در افراد آفتی نداشت (۱۶،۱۰،۳۸-۴۰).

ویتامین‌های A, C, E: ویتامین‌های آنتی اکسیدانی هستند که در افراد آفتی کاهش را نشان دادند (۱۱،۳۱،۳۳،۳۴).

CAT: کاتالاز از جمله آنتی اکسیدان‌های آنزیماتیک است، که در بررسی سرمی و بزاقی افراد آفتی نتایج متفاوتی ذکر شد (۱،۵،۳۲،۳۶،۳۷).

SOD: سوپراکسید دسموتاز، یکی از شاخص‌های آنتی اکسیدانی با فعالیت آنزیماتیک است که میزان آن در سرم افراد آفتی کاهش و در بزاق آن‌ها افزایش می‌یافت (۱،۵،۳۲،۳۵-۳۷).

در مطالعه Gupta و همکاران هم بین میزان سطح سرمی آنتی اکسیدان آنزیماتیک و بروز آفت ارتباط وجود داشت به این صورت که میزان SOD و GPx کمتر و میزان CAT بیشتر بود (۳۷).

وضعیت اکسیدان/ آنتی اکسیدانی در مطالعه Arikan و همکاران هم مورد بررسی قرار گرفت و میزان GPx در بیماران آفتی کمتر و MDA بیشتر بود (۹).

در یک مطالعه دیگر هم وضعیت اکسیدان- آنتی اکسیدانی و فعالیت پاراکسوناز (PON) مورد ارزیابی قرار گرفت که در آن سطح آنتی اکسیدان سرم، PON و آریل استراز در بیماران آفتی کمتر و اکسیدان سرم و شاخص استرس اکسیداتیو بیشتر بود (۳۸).

در بررسی که توسط Caglayan و همکاران صورت گرفت، ارتباطی بین TOS، TAC و OSI یافت نشد (۳۹).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ توسط Akoglu و همکاران در ترکیه انجام شد، ۴۴ بیمار مبتلا به آفت با ۳۸ بیمار سالم مقایسه شدند. در گروه RAS میزان TOS و OSI بیشتر و میزان TAC و فعالیت آریل استراز (ARES) کمتر از گروه کنترل بود. هیچ ارتباطی بین پارامترهای OS (استرس اکسیداتیو) و سن و جنس، دوره بیماری و تناوب حملات EAS وجود نداشت (۴۰).

Ozturk و همکاران رابطه استرس اکسیداتیو سرم، اجزای سرمی Cu، Se، Zn و نسبت Cu/Zn و Cu/Se را مورد ارزیابی قرار دادند. میزان MDA، CAT، Cu، GPx، SOD، Zn در بیماران آفتی، و میزان Cu/Se و Se در بیماران غیر آفتی بیشتر بود.

ارتباط مشخص و بیشتری بین Se-CAT، Se-GPx و Cu-MDA به دست آمد. ارتباطی بین Se-Cu، Se-MDA، Cu-SOD، Cu-CAT و Cu-GPx وجود نداشت. نسبت Cu/Zn و Cu/Se افزایش یافته بود (۳۲).

Mohammad و همکاران IgA بزاقی و میزان جریان بزاق در حالت استراحت را در بیماران آفتی و افراد سالم بررسی کردند. IgA بزاق در هر دو فاز حاد و بهبودی افزایش داشت اما میزان جریان بزاق اختلاف معنی‌داری نداشت و نتیجه‌گیری شد که IgA بزاق در پاتوژن بیماری نقش دارد (۴۱).

در مجموع نتایج این مطالعات در بررسی اکسیدان‌ها MDA در ۶ مطالعه (۳۲-۳۰، ۲۷، ۲۶، ۶، ۹) مورد بررسی قرار گرفت که اکثر مطالعات

برخلاف این تحقیقات، در تحقیق Khademi و همکاران (۳۳)، اولاً تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی MDA در بیماران و گروه کنترل وجود نداشته است. ثانیاً تفاوت معنی‌داری که Saral و همکاران وی (۳۱)، بین میزان بزاقی و سرمی MDA و ویتامین‌های A، E و C یافته اند، در این تحقیق دیده نمی‌شود. ضمناً سطوح سرمی پایین تر ویتامین‌های آنتی اکسیدانی A و E در بیماران مبتلا به آفت نسبت به افراد سالم که در تحقیقات Azizi و همکاران او (۱۰،۳۴) دیده شده، در تحقیق Khademi یافت نشده است (۳۳). گذشته از لزوم تحقیقات گسترده‌تر در این زمینه، می‌توان استنباط نمود از آنجا که آفت راجعه دهان اتیولوژی چند عاملی دارند (۳۱)، تغییر در سیستم اکسیدان-آنتی اکسیدانی بدن به عنوان یک عامل همسو با عوامل دیگر مطرح می‌باشد (۲۷). مضافاً به استناد آنکه تغییر معنی‌داری در ظرفیت تام اکسیدانی بزاق و سرم بیماران آفتی در برخی تحقیقات دیده نشد، نقش ROS در اتیولوژی بیماری مورد تردید قرار گرفته است (۱۶،۳۹). اینگونه تناقضات نسبی در تحقیقات، به تنوع جمعیت مورد تحقیق از نقطه نظر تفاوت‌های ژنتیکی و نیز اندازه آن نسبت داده شده است (۳۶).

Bilgili و همکاران (۳۸) و Akoglu و همکاران (۴۰)، پی بردند که استرس اکسیداتیو (OS) سیستمیک ناشی از عدم تعادل وضعیت اکسیدان/آنتی اکسیدانی به همراه کاهش سیستمیک Paraoxonase (PON1) و آریل استراز (ARES) در سرم بیماران مبتلا به RAS مشاهده می‌شود. تحقیقات همچنین گویای آن بوده که مولکول‌های اکسیدانی و آنتی اکسیدانی کلی سرم و عدم تعادل بین آن‌ها ممکن است نقش مهم‌تری نسبت به هر یک از مارکرها به صورت جداگانه در بیماران داشته باشد (۳۸-۴۰). ملاحظه سطوح پایین‌تر CAT و GSHP در اریتروسیت بیماران آفتی نسبت به موارد کنترل در تحقیق Ozturk و همکاران (۳۲)، با نتایج تیم‌های تحقیقاتی Momen-Beitollahi و همکاران (۱)، Arikani و همکاران (۹)، Karıncaoglu و همکاران (۵)، Saral و همکاران (۳۱)، Cimen و همکاران (۳۰) همخوانی دارد. کاهش میزان فعالیت SOD (یا SOD1) در اریتروسیت‌های بیماران آفتی در مطالعات Ozturk و همکاران (۳۲) و نیز در سرم بیماران مورد بررسی توسط Gupta و همکاران (۳۷)، مشهود می‌باشد. Karıncaoglu و همکاران ضمن آنالیز آنزیم‌های آنتی

GSHPx: گلوکاتایون پراکسیداز، آنتی اکسیدانی با فعالیت آنزیماتیک می‌باشد که در بزاق به صورت کاهش در افراد RAS بیان شد، نتایج این بررسی در سرم متفاوت بود (۳۷-۳۵،۳۲،۱،۹).

Se, Zn, ARES, PON: پاراکسوناز، آریل استراز، روی، سلنیوم در سرم افراد آفتی کاهش می‌یافت (۳۲،۳۸،۴۰).

Cu: مس، از جمله آنتی اکسیدان‌های با فعالیت غیر آنزیماتیک است که در افراد آفتی افزایش می‌یافت (۳۲).

UA: اسید اوریک، از جمله مهم‌ترین مولکول‌های آنتی اکسیدانی است که نتایج بررسی آن در سرم و بزاق افراد آفتی متناقض بود (۳۵،۳۶).

Myeloperoxidase: از شاخص‌های آنتی اکسیدانی است که تفاوت معنی‌داری در افراد آفتی نشان نمی‌داد (۳۹).

IgA: ایمونوگلوبولین A، که در بزاق افراد آفتی در هر دو فاز حاد و بهبودی افزایش می‌یافت (۴۱).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعات متعددی سیستم اکسیدان/آنتی اکسیدانی سرم و بزاق را در افراد مبتلا به آفت راجعه دهانی (RAS) بررسی نموده‌اند. شاخص‌های گوناگونی در این ارتباط شناسایی شده‌اند. شاخص‌های OSI، TOS، MDA در ارتباط با وضعیت اکسیدانی و شاخص‌های TAC، AOP، ویتامین‌های A، E و C، برخی آنزیم‌ها و عناصر کمیاب، اسید اوریک و ایمونوگلوبولین A مرتبط با وضعیت آنتی اکسیدانی، در تحقیقات مستقل مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

Cohen (۴۳) و Halliwell (۴۴) در بررسی‌های جداگانه بدین نتیجه رسیده‌اند که ویتامین‌های آنتی اکسیدانی A، E، C و عنصر سلنیوم قادر هستند که از طریق خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و ارگانیک، غشاهای بیولوژیکی را محافظت نمایند. با این حال فعل و انفعالات شناخته شده‌ای که بین اجزای این غشاءها و MDA صورت می‌پذیرد، به اختلال در ساختار و عملکرد غشاء سلول می‌انجامد (۳۱).

تقریباً در تمامی تحقیقاتی که پراکسیداسیون چربی‌ها را مورد توجه قرار داده‌اند، غلظت‌های سرولوژیکی و بزاقی MDA در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی نسبت به افراد سالم افزایش مشهودی داشته، که از نقش ROS در اتیولوژی بیماری حکایت دارند (۳۷،۳۲،۳۰-۶،۹).

اهمیت بالینی این یافته از نظر Mohammad و همکاران، آن است که تنظیم ایمونولوژیک IgA بزاقی می‌تواند به پیشگیری از بروز بیماری بیانجامد (۴۱).

سنتز غیرکافی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند به کمبود عناصر روی، مس، سلنیوم و منیزیم منجر شود (۹). چنین رخدادی در پژوهش Ozturk و همکاران او دیده می‌شود. این پژوهشگران از میان عناصر کمیاب خون، با کاهش روی و سلنیوم و افزایش مس در بیماران مبتلا به آفت (در مقایسه با افراد سالم) مواجه شده‌اند. کاهش عنصر روی که از پراکسیداسیون چربی پیشگیری می‌کند، می‌تواند به علت افزایش مصرف آن در خنثی کردن رادیکال‌های آزاد و فرایند بهبود زخم باشد. کمبود روی و افزایش جذب مس در روده به افزایش عنصر مس در خون می‌انجامد (۳۲). غلظت پایین عنصر روی در سرم در گزارش‌های دیگر مربوط به بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی آمده است، در حالی که افزایش عنصر مس با تحقیق Pang در سال ۱۹۹۲ (۴۵) در تناقض می‌باشد. در هر حال مقادیر بالاتر نسبت‌های Cu/Zn و Cu/Se در سرم بیماران آفتی مورد مقایسه با افراد سالم، ممکن است در آینده به عنوان مارکرهای بیوشیمیایی در این بیماران مورد استفاده قرار گیرد (۳۲). پیش از این نیز کاهش سطح سلنیوم در پلاسما با صعود MDA پلاسما که نشانه ای از RAS تلقی می‌شود، همراه بوده است (۹).

در اکثر تحقیقات مربوط به آفت راجعه دهانی (RAS)، میزان MDA روند افزایشی نشان داده بود. در مقالات بررسی شده، تغییر میزان CAT در بیماران نتایج یکسانی نداشته بود. همه مطالعات صورت پذیرفته، کاهش میزان SOD در سرم و افزایش این شاخص را در بزاق گزارش نمودند. در حداقل سه مطالعه، میزان GSHPx در بزاق بیماران سیری نزولی داشته، با این حال میزان آن در سرم متغیر بوده است. شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی پاراکسوناز، آریل استراز، روی و سلنیوم در سرم بیماران RAS روند کاهشی داشته و نتایج بررسی اسید اوریک متناقض بوده است. اکثر مطالعات، کاهش ویتامین‌های آنتی‌اکسیدانی A، E و C را در بیماری آفت راجعه دهانی نشان داده‌اند. در آینده جهت دستیابی به نتایج همسوتر، به انجام تحقیقات بیشتری در ارتباط با اتیولوژی و پاتوژنز وضعیت اکسیدان / آنتی‌اکسیدانی افراد مبتلا به RAS نیاز است.

اکسیدانی و یافتن مقادیر قابل توجه SOD، CAT و GSHPx در بزاق بیماران آفت راجعه دهانی، علت کاهش سطوح آنزیم‌های سیستم ایمنی در پلاسما و افزایش آن‌ها در بزاق را چنین توجیه نموده‌اند که در زمان بروز آفت، مکانیزم دفاعی بزاقی که از طریق عوامل آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند باعث می‌شود تا تمامی بدن، آنتی‌اکسیدان ذخیره ای خود را به منطقه مورد نیاز بفرستد (۵). در تحقیقات Karıncaoglu و همکاران (۵)، Ganesan و Shambulingappa (۳۵) و Saxena و Bhanpur (۳۶) نیز که فعالیت آنزیم SOD در بزاق و پلاسمای بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی مورد توجه قرار گرفته بود، تغییرات غلظت بزاق SOD کاملاً برعکس تغییرات غلظت این آنزیم در پلاسما بود. در تحقیقات مزبور غلظت بزاقی SOD به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل بالاتر بوده و غلظت SOD در پلاسما نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است. تمامی این تحقیقات بر تجمع آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بزاق بیماران مبتلا به آفت و نقش حفاظتی آنزیم‌های مزبور در مهار این گونه ضایعات، اشاره داشتند. Momen-Beitollahi و همکاران عقیده دارند که سیستم‌های دفاعی نظیر CAT و GSHPx نقش مهمی در بروز آفت راجعه دهانی ندارند. آنان کاهش فعالیت SOD در اریتروسیت بیماران را در اتیوپاتوژنیز آفت راجعه دهانی، حایز اهمیت تلقی نموده‌اند (۱).

میزان آنتی‌اکسیدان اسید اوریک (UA) که برحسب میلی‌گرم بر دسی لیتر گزارش می‌شود، در نمونه‌های بزاقی بیماران آفتی تحقیق Karıncaoglu و همکاران (۵) نسبت به افراد سالم تفاوت مهمی نشان نداد. میزان UA در پلاسما و بزاق اینگونه بیماران در تحقیقات Ganesan و Shambulingappa (۳۵) و Saxena و Bhanpur (۳۶) کاملاً در تناقض با یکدیگر گزارش شده است. در تحقیق Saxena و همکاران، UA به طور معنی‌داری نسبت به افراد سالم، در پلاسمای بیماران پایین‌تر و در بزاق بالاتر گزارش شده بود. در حالیکه تحقیق Ganesan و Shambulingappa در مقایسه با افراد سالم مقادیر مهم UA را در پلاسمای بیماران بالاتر و در بزاق پایین‌تر نشان می‌داد. در مجموع نتایج بررسی اسید اوریک در مطالعات متناقض بوده است. افزایش مشخص IgA بزاقی در دوره‌های حاد و بهبود آفت مینور، نقش بالقوه این ایمونوگلوبولین را در پاتوژنیز بیماری نشان می‌داد.

منابع:

- 1- Momen-Beitollahi J, Mansourian A, Momen-Heravi F, Amanlou M, Obradov S, Sahebjamie M. Assessment of salivary and serum antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(4):e557-61.
- 2- Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(8):577-83.
- 3- Greenberg MS, Glick M, Ship JA. *Burket's Oral Medicine*. 11th ed. Hamilton: BC Decker Inc. 2008;41-75.
- 4- Motallebnejad M, Aghel S. The effect of propolis on the total antioxidant capacity of saliva in irradiated rats. Thesis No 14. Dental field. Dental School. Babol University of Medical Sciences; Academic years:2011-12.
- 5- Karıncaoglu Y, Batcioglu K, Erdem T, Esrefoglu M, Genc M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(1):7-12.
- 6- Farhad Mollashahi L, Shirzad A. Evaluation of salivary total antioxidant capacity and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous stomatitis. Thesis No 111. Dental field. Dental School. Zahedan University of Medical Sciences; Academic years:2011-12.
- 7- Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9(3):306-21.
- 8- Motallebnejad M, Ranjbar Omrani M. The effect of passive smoking on the rate of salivary total antioxidant capacity and lipid peroxidation in 12-15 years children. Thesis No 460. Dental field. Dental School. Babol University of Medical Sciences; Academic years:2011-12.
- 9- Arikan S, Durusoy C, Akalin N, Haberal A, Seckin D. Oxidant/antioxidant status in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2009;15(7):512-5.
- 10- Azizi A, Shahsiah S, Madhani A. Comparison of amount of salivary total antioxidant in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Med*. 2012;25(1):14-8.
- 11- Azizi A, Shahsiah S, Ahmadi M. Serum vitamin A level in patients with recurrent aphthous stomatitis compared with healthy individuals. *J Islam Dent Assoc*. 2012;24(3):178-81.
- 12- Akça H, Polat A, Koca C. Determination of total oxidative stress and total antioxidant capacity before and after the treatment of iron-deficiency anemia. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(3):227-30.
- 13- Najafi Sh, Mohammadzadeh M, Monsef Esfahani HR, Meighani Gh, Rezaei N. The effect of Purslane in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Teh Uni Med J*. 2013;71(2):102-8.
- 14- Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(3):257-65.
- 15- El-Haddad SA, Al-Shawaf MD. Effect of honey for treatment of some common oral lesions: Follow up of 50 cases. *J Dent Oral Hyg*. 2013;5(6):55-61.
- 16- Aycicek A, Koc A, Oymak Y, Seleç S, Kaya C, Guzel B. Ferrous Sulfate (Fe²⁺) Had a Faster Effect Than Did Ferric Polymaltose (Fe³⁺) on Increased Oxidant Status in Children With Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013; 36(1), 57-61.
- 17- Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Ghafoor F. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(2):124-7.
- 18- Ariyurek SY, Aksoy K. Effect of oxidative stress on membrane proteins in thalassemia and iron deficiency anemia. *Indian J Pediatr*. 2012;79(6):755-8.
- 19- Tiwari AK, Mahdi AA, Chandyan S, Zahra F, Godbole MM, Jaiswar SP, et al. Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: a prospective study. *Clin Nutr*. 2011;30(2):188-93.
- 20- Abascal K, Yarnell E. Treatments for recurrent aphthous stomatitis. *J Altern Complement Med*. 2010;16(2):100-6.
- 21- Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(6):667-73.
- 22- Arbabi Kalati F, Niazi AA, Sarabadani J, Sajedi V. Investigation of serum iron, zinc and ferritin levels in patients with recurrent aphthous stomatitis referring to oral medicine department of zahedan dental school in 2006. *J Mash Dent Sch*. 2009;33(3):191-6.
- 23- Borhan Mojabi K, Mirzadeh M, Esfahani M. Serum levels of ferritin, iron and total iron binding capacity in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Qaz Uni Med Sci*. 2009;13(3):36-40.
- 24- Baccin CA, Lauerman LL, Brandao VDM, Manfredini V, Peralba MC, Silveira Benfato M. Oxidative stress in older patients with iron deficiency anaemia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):666-70.
- 25- de Vecchi AF, Novembrino C, Lonati S, Ippolito S, Bamonti F. Two different modalities of iron gluconate i.v. administration: effects on iron, oxidative and inflammatory status in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(6):1709-13.
- 26- Tekin NS, Aydemir S, Sezer T, Duysak S, Altinyazar HC. Hematologic changes in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Turk Klinik J Dermatol*. 2007;17(3):150-4.
- 27- Khademi H, Shaikhiany J. Comparison of Serum Zing Level in Recurrent Patients and Normal Individuals. *Dent Res J*. 2008;2(2):1-5.
- 28- Mimić-Oka J, Savić-Radojević A, Pljesa-Ercegovac M, Opacić M, Simić T, Dimković N, et al. Evaluation of oxidative stress after repeated intravenous iron supplementation. *Ren Fail*. 2005;27(3): 345-51.
- 29- Kurtoglu E, Ugur A, Baltaci AK, Undar L. Effect of iron supplementation on oxidative stress and antioxidant status in iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res*. 2003;96(1-3):117-23.
- 30- Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003;28(6):647-50.
- 31- Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A.

- Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005; 206(4): 305-12.
- 32- Ozturk P, Belge Kurutas E, Ataseven A. Copper/zinc and copper/selenium ratios, and oxidative stress as biochemical markers in recurrent aphthous stomatitis. *J Trace Elem Med Biol.* 2013; 27(4): 312-6.
- 33- Khademi H, Tavangar F, Amini S, Tavangar A. Evaluation of serum levels of MDA and Vitamins A, E, and C in Recurrent Aphthous Stomatitis. *J Isf Dent Sch.* 2012;8(1):75-9.
- 34- Azizi A, Shahsiah S, Katanbaf Nejad F. Assessment of serum vitamin E level in patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Res Dent Sci.* 2011;7(4):55-9.
- 35- Ganesan S, Shambulingappa P. Estimation of Plasma and Salivary Antioxidants in patient with Recurrent Aphthous Stomatitis. Thesis No 577004. Dental field. Dental School. Rajiv Gandhi University of Health Sciences; Academic years: 2006-9.
- 36- Saxena S, Bhanpur B. Assessment of plasma and salivary antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Rev Sul-Bras Odontol.* 2011;8(3):261-5.
- 37- Gupta I, Shetti A, Keluskar V, Bagewadi A. Assessment of serum enzymatic antioxidant Levels in patients with recurrent aphthous stomatitis - a case control study. *Enzym Res.* 2014;2014:1-4.
- 38- Bilgili SG, Ozkol H, Takci Z, Ozkol HU, Karadag AS, Aslan M. Assessment of the serum paraoxonase activity and oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.* 2013;52(10),1259-64.
- 39- Cağlayan F, Miloglu O, Altun O, Erel O, Yilmaz AB. Oxidative stress and myeloperoxidase levels in saliva of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2008;14(8):700-4.
- 40- Akoglu G, Metin A, Kilinc F, Pektas SD, Isikoglu S, Akbas A, et al. Total serum oxidant/ antioxidant status and arylesterase activity in recurrent aphthous stomatitis. *Ann Dermatol.* 2013; 25(3):273-7.
- 42- Sepici-Dinçel A, Ozkan Y, Yardim-Akaydin S, Kaymak-Karataş G, Onder M, Simşek B. The association between total antioxidant status and oxidative stress in Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2006;26(11);1005-9.
- 41- Mohammad R, Halboub E, Mashlah A, Abou-Hamed H. Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis: a matched case-control study. *Clin Oral Invest.* 2013;17(3):975-80.
- 43- Cohen G. Enzymatic/nonenzymatic sources of oxyradicals and regulation of antioxidant defenses. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;738(1):8-14.
- 44- Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence?. *Lancet.* 1994;344(8924):721-4.
- 45- Pang JF. Relation between treatment with traditional Chinese medicine for recurrent aphthous ulcer and human zinc and copper. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1992;12(5):280-2,260-1.