

ارتباط استوماتیت آفتی راجعه با کمبود ویتامین ب ۱۲ و اسیدفولیک

نگار صرافان^۱، سیدامیر سیدی^{۲*}، سیدسجاد پیشوا^۳، سامان تارم^۴، غلامرضا ملازاده^۵

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰۵/۲۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۱۰/۰۵

چکیده

پیش زمینه و هدف: آفت راجعه دهانی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های داخل دهانی است. علت بروز بیماری به‌طور دقیق مشخص نیست. با توجه به نقش کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک در بروز ناهنجاری‌های التهابی مخاطی، در این مطالعه به ارزیابی نقش کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک در بروز استوماتیت آفتی راجعه پرداختیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی شهر ارومیه وارد مطالعه شدند. بیماران دارای بیماری‌های زمینه‌ای و بالای ۵۰ سال از مطالعه حذف شدند. بیماران از نظر وجود علائم استوماتیت آفتی راجعه ارزیابی شدند. بیماران بر اساس ابتلا به استوماتیت آفتی راجعه به‌صورت تصادفی دو گروه دارای ضایعه (مطالعه) و بدون ضایعه (کنترل) تقسیم‌بندی شدند. سطح ویتامین B12 و اسیدفولیک این بیماران با استفاده از کیت آزمایشگاهی (Siemens CP), Healthineers Active-B12 (AB12) Atellica® IM Analyzer and ADVIA Centaur® CP), از نرم‌افزار SPSS 18.0 و با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ تحلیل آماری گردید.

یافته‌ها: ۱۸۴ بیمار (۷۶ مرد و ۱۰۸ زن) با میانگین سنی $49/9 \pm 33/65$ سال وارد مطالعه شدند. ۵۲/۸ درصد از بیماران گروه مطالعه و ۸ درصد از بیماران گروه کنترل کمبود ویتامین B12 داشتند که از این حیث تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود ($p < 0.05$). ۲۸/۵ درصد از بیماران گروه مداخله و ۲۰ درصد از بیماران گروه کنترل کمبود اسیدفولیک داشتند که تفاوت بین دو گروه از این حیث معنی‌دار نبود ($p > 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، کمبود ویتامین B12 می‌تواند در ابتلا به زخم‌های آفتی راجعه نقش اساسی را ایفا کند. کمبود اسیدفولیک نقشی در بروز زخم‌های آفتی راجعه ندارد.

کلیدواژه‌ها: فولیک اسید، ویتامین B12، استوماتیت آفتی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره یازدهم، ص ۸۸۰-۸۷۴، بهمن ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده دندان پزشکی، گروه پرودانتیکس، تلفن: ۹۸۹۱۴۳۴۰۸۷۶۲+

Email: seyediamir@yahoo.com

مقدمه

نشان می‌دهد این ضایعه در همه جای مخاط دهان دیده می‌شود (۲،۳).

شیوع RAS در مطالعات مختلف از ۵ تا ۶۶ درصد گزارش شده است که میانگین آن ۲۰ درصد بوده است (۴،۵). عود سه‌ماهه بیماری هم تا ۵۰ درصد گزارش شده است (۲). شیوع RAS تحت تأثیر شرایط جغرافیایی مختلف، معیارهای تشخیصی و عوامل محیطی قرار می‌گیرد (۶). مطالعات نشان داده که این بیماری در

استوماتیت آفتی راجعه (Recurrent Aphthous Stomatitis) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های حفره دهان است (۱). این بیماری خود را به‌صورت التهاب مخاط متحرک دهان با آروژن‌های منفرد و متعدد دردناک و حدود مشخص و اریتماتوز با مرکز متشکل از غشای کاذب خاکستری مایل به زرد و نمایی میکروسکوپی غیراختصاصی

^۱ استادیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۲ استادیار بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار پرودانتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۴ دانشجوی دندان پزشکی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

^۵ دندان پزشک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

برخی مطالعات نشان داده‌اند که RAS مبنای ایمنولوژیکی دارد که از اختلالات ژنتیکی منشأ گرفته است پلی مورفیسم‌های متعدد در DNA ژنوم انسانی مخصوصاً ژن مسئول کد کردن سایتوکاین‌های متعدد در بیماران گزارش شده است (۳،۴). مطالعات نشان داده‌اند که سابقه‌ی خانوادگی RAS در ابتلا بین ۱۲ تا ۲۴ درصد نقش داشته است (۱۴). ارزیابی‌های میکروسکوپی نشان داد که انفیلتراسیون سلول‌های T در موضع ناشی از نقص‌های آنتی‌ژنی باعث تخریب بافتی و ایجاد زخم می‌شود (۱۵). اگرچه استرس تأثیر مستقیمی در عود RAS در جوانان دارد (۱۶). استرس باعث بالا رفتن سطح کوریتزول در بزاق و لذا کاهش pH و بالا رفتن استعداد ابتلا به RAS می‌شود (۸، ۱۷).

همان‌طور که قبلاً اشاره کردیم اختلالات تغذیه‌ای نقش مستقیمی در بروز RAS دارد (۲، ۱۷-۲۱). عوامل تغذیه‌ای مانند کمبود آهن، فولیک اسید و خانواده‌ی ویتامین B که در سیستم انتقال الکترون از طریق هموگلوبین نقش مهمی در بلوغ و رشد لنفوسیت‌ها و سایتوکاین‌ها (۱۷، ۲۲) و سلول‌های اپیتلیال دهانی (۶) دارد.

مطالعات متعددی تأیید کرده‌اند که بین کمبود ویتامین B12 و فولات با بروز RAS ارتباط وجود دارد. Piskin و همکاران (۲۳) گزارش کردند که بیماران مبتلا به RAS در مقایسه با افراد سالم سطح ویتامین B12 و فولات کمتری دارند. در یک مطالعه‌ی دیگر Kozlak و همکاران (۲۴) گزارش کردند که هم ویتامین B12 و هم فولات در افراد مبتلا به RAS در مقایسه با افراد سالم پائین آمده‌اند. از آن جایی که عوامل جغرافیایی و سبک زندگی بین عوامل تشدیدکننده‌ی ارتباط بین کمبود ویتامین B12 و فولات با RAS هستند. به مطالعه‌ی مشابهی که در ایران انجام شده باشد دست نیافتیم. لذا هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط بین کمبود ویتامین B12 و فولات با ابتلا به RAS در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی شهر ارومیه در سال ۱۳۹۷ بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه همگروهی، تمامی بیمارانی که از بهمن ماه ۱۳۹۷ تا مهرماه ۱۳۹۸ برای اخذ آزمایش تعیین سطح خونی ویتامین B12 و اسیدفولیک خود به بیمارستان آیت الله طالقانی شهرستان ارومیه وارد مطالعه شدند. حجم نمونه بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی Kozlak و همکاران (۲۳) و و با در نظر گیری سطح اطمینان ۹۵ درصد و توان آماری ۸۰ درصد محاسبه شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل تجویز تست ویتامین B12 و اسیدفولیک از طرف پزشک معالج و سن کمتر از ۵۰ سال بود. بیماران با سن بالای ۵۰ سال و وجود بیماری‌های سیستمیک و بیماری‌های سیستمیک

دهه‌ی دوم زندگی، زنان، غیر سیگاری‌ها، سفیدپوستان و افراد کم‌درآمد شیوع بیشتری دارد (۳). در کودکان شیوع RAS ۳۹ درصد بوده که ۹۰ درصد آن‌ها والدین RAS مثبت بوده‌اند (۴). RAS بین دانش آموزان شیوع بالایی دارد، این امر مؤید آن است که استرس نقش مهمی در پاتوژنز بیماری ایفا می‌کند. شروع علائم در RAS در سنین مختلف متفاوت می‌باشد. علائم در محدوده‌ی سنی ۱۰ تا ۱۹ سال واضح‌تر است و بالاتر رفتن سن کمتر می‌شود (۵).

علائم RAS متعدد هستند اولین علامت حس سوزش و کاهش حس چشایی طی ۲ تا ۴۸ ساعت قبل از ظاهر شدن زخم‌ها می‌باشد ویژگی‌های بالینی زخم‌های آفتی بسته به عمق، تعداد زخم‌ها در هر اپیزود، محل و مدت‌زمان متفاوت هستند. بر اساس این موارد این ضایعات به سه دسته‌ی مینور، ماژور و راجعه تقسیم‌بندی می‌شوند (۶). زخم‌های ماژور معمولاً به‌صورت زخم‌های منفرد عمیق و بزرگ با عمق بیشتر از ۱ سانتی‌متر هستند. این ضایعات بیشتر کام نرم و ناحیه‌ی لوزه را درگیر می‌کنند و بعد از ۲ تا ۶ هفته اسکار برجای می‌گذارند. درحالی‌که زخم‌های مینور بیشتر به‌صورت زخم‌های کم‌عمق دردناک کوچک‌تر از ۱ سانتی‌متر (بین ۳ تا ۱۰ میلی‌متر) با یک غشای کاذب زردرنگ هستند. این ضایعات بیشتر مخاط کراتینیزه و نواحی باکال و لبیال را درگیر می‌کنند. فرآیند ترمیم بین ۷ تا ۱۴ روز طول می‌کشد و اسکار برجای نمی‌گذارد. زخم‌های آفتی هرپتی فرم شایع‌ترین زخم‌های آفتی هستند که بیشترین شیوع را دارند و به‌صورت زخم‌های کوچک کم‌عمق ۱ تا ۳ میلی‌متری دیده می‌شوند. برخی از این زخم‌های کوچک تجمع یافته یک زخم بزرگ را تشکیل می‌دهند که مشابه زخم‌های هرپسی هستند. با این تفاوت که زخم‌های RAS همواره در مخاط غیرکراتینیزه دیده می‌شوند. مدت‌زمان ترمیم آن‌ها بین ۲ تا ۶ روز طول می‌کشد. تمام این زخم‌ها با یک هاله‌ی اریتماتوز احاطه می‌شوند (۱،۳). زخم‌های آفتی راجعه یکی از علائم بیماری بهجت است (۷).

اگرچه اتیولوژی استوماتیت آفتی راجعه کاملاً مشخص نیست اما به‌عنوان یک بیماری مولتی فاکتوریال شناخته شده است (۹). عواملی مانند استعداد ژنتیکی (۸) عفونت میکروبی مانند HSV، VZV و هلیکوباکتری پیلوری (۲)، اختلالات سیستم ایمنی مانند HIV، بیماری بهجت، نوتروپنی چرخه‌ای (۹) داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی مانند کلسی نورین و مهارکننده‌های mTOR (۱۰) آدم ناشی از ترومای موضعی و تحریک ناشی از خشکی (۱۱)، اختلالات اندوکراین (۱۲)، مصرف سیگار (۱۲)، اختلالات هماتولوژیک (۱۳) و اختلالات تغذیه‌ای (۱) بین عوامل مستعدکننده‌ی بیماری هستند.

مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه بودند که ۲۵ درصد این بیماران را افراد گروه سنی زیر ۲۰ سال، ۱۶٫۱ درصد ۲۰ تا ۳۰ سال ۸/۲ درصد ۳۰ تا ۴۰ سال و ۸/۵ درصد ۴۰ تا ۴۹ سال بودند. ارتباط معنی داری بین بالا رفتن سن و شانس ابتلا به استوماتیت آفتی در بیماران یافت نشد ($p\text{-value} = 0.22, X2(3)=4.197$).

همچنین ۷/۹ درصد از مردان و ۱۴/۲ درصد از زنان مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه بودند. لذا ارتباط معنی داری بین ابتلا به بیشتر یک جنسیت به استوماتیت آفتی راجعه یافت نشد ($p\text{-value} = 0.222$).

همچنین بررسی‌ها نشان داد که ۳۷/۹ درصد از بیماران دارای سطوح ویتامین B12 کمتر از حد نرمال، ۷/۶ درصد از بیماران دارای سطوح ویتامین B12 نرمال و ۳/۶ درصد از بیماران دارای سطوح ویتامین B12 بالاتر از حد نرمال مبتلا به استوماتیت آفتی بودند. داده‌های این مطالعه نیز ارتباط معنی داری بین سطح سرمی ویتامین B12 و ابتلا به استوماتیت آفتی نشان داد (یعنی شیوع ابتلا به استوماتیت آفتی با کاهش سطح سرمی ویتامین B12 افزایش می‌یابد ($p\text{-value} = 0.001, X2(2)=22.679$)).

همچنین یافته‌ها نشان داد که ۱۷/۱ درصد بیماران دارای سطح سرمی فولیک اسید کمتر از حد نرمال و ۱۰/۹ درصد از بیماران دارای سطح سرمی نرمال فولیک اسید مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه بودند. یافته‌های این مطالعه ارتباط معنی داری بین سطح سرمی فولیک اسید و شیوع استوماتیت آفتی پیدا نکردند. ($X2(2)=1.459, P=0.579>0.05$).

بررسی‌ها نشان داد که از ۸ فرد دارای سطح سرمی کمتر از حد نرمال ویتامین B12 و اسیدفولیک، ۴ نفر (۵۰/۰ درصد) و از ۱۶۶ فرد دارای سطح سرمی نرمال ویتامین B12 و اسیدفولیک، ۱۷ نفر (۱۰/۲ درصد) تشخیص استوماتیت آفتی داده شد. همچنین نتایج نشان داد که هیچ کدام از ۲ فرد دارای سطح سرمی بالاتر از حد نرمال ویتامین B12 و اسیدفولیک، مبتلا به استوماتیت آفتی راجعه نبودند. نتایج آزمون χ^2 و exact fisher test، نشان داد که ارتباط معنی داری بین سطح سرمی ویتامین B12 و اسیدفولیک و موارد مثبت ابتلا به استوماتیت آفتی راجعه وجود دارد و به طور معنی داری شیوع استوماتیت آفتی راجعه در افراد با سطح سرمی کمتر از حد نرمال ویتامین B12 و اسیدفولیک، بیشتر از افراد دارای سطوح سرمی نرمال و بیشتر از نرمال ویتامین B12 و اسیدفولیک، بوده است. ($X2(2) = 11.755P=0.021$).

طبق نتایج مدل رگرسیون لجستیک چند متغیره در بررسی تأثیر سن، جنس، سطوح سرمی ویتامین B12 و اسیدفولیک در افراد مورد مطالعه به لحاظ آماری معنی دار بود. $X2(5) = 136.25, P=0.001<0.05$ و مدل از برازش لازم برخوردار بود.

مستعد کننده‌ی ابتلای فرد به آفت از مطالعه حذف شدند (۲۴، ۲۳). سطح اسیدفولیک و ویتامین B12 این بیماران با استفاده از دستگاه لومینانس (ADVIA Centaur SIEMENS 5.23) به کمک یک کارشناس باتجربه اندازه‌گیری شد.

بعد از اخذ آزمایشات از بیماران، معاینه‌ی دهانی در این بیماران انجام گرفت و بیماران از لحاظ وجود استوماتیت آفتی در دو گروه قرار گرفتند. همچنین سایر ضایعات در صورت مشاهده ثبت می‌شدند. معاینات به صورت جداگانه توسط دو نفر متخصص بیماری‌های دهان، فک و صورت انجام می‌گرفت. اگر ارتباط چشمگیری بین استوماتیت آفتی و کمبود اسیدفولیک یا ویتامین B12 دیده می‌شد به بیمار اطلاع داده می‌شد که از قرص اسیدفولیک استفاده کند. در صورت کم خونی و ابتلا به آنمی مگالوبلاستی بیمار برای معاینه‌ی بیشتر به متخصص داخلی بیمارستان ارجاع داده می‌شد. این داده‌ها در کنار داده‌های دموگرافیک بیماران ثبت گردیدند.

داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS (Chicago, USA, IL) 18.0 تحلیل آماری شدند یافته‌های توصیفی به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شد. برای بررسی وابستگی بین متغیرهای دموگرافیک (سن، جنس) و کمبود ویتامین B12 و اسیدفولیک در افراد مورد مطالعه با فراوانی شیوع استوماتیت آفتی راجعه از آزمون مجذور کای و آزمون دقیق فیشر استفاده شده و در صورت وجود تفاوت معنی دار، اختلاف بین گروه‌ها توسط آزمون تعقیبی بن فرونی مشخص گردید. لازم به ذکر است در تمامی مراحل تجزیه و تحلیل، خطای مجاز برای رد فرض صفر (H_0)، ۵ درصد در نظر گرفته شد. موارد اضافی حذف شدند.

یافته‌ها

۱۸۴ نفر در مطالعه شرکت کردند. ۷۶ نفر از بیماران مرد (۴۱/۳ درصد) و ۱۰۸ نفر زن (۵۸/۷ درصد) بودند. میانگین سنی شرکت کنندگان در مطالعه $9/69 \pm 33/65$ و محدوده‌ی سنی شرکت کنندگان ۱۱ تا ۴۹ سال بود. بررسی سطوح ویتامین B12 در این بیماران نشان داد که در ۲۹ نفر از بیماران (۱۶/۵ درصد) سطح سرمی پائین تر از حد نرمال، ۱۱۹ نفر (۶۷/۶ درصد) سطح سرمی ویتامین B12 نرمال و در ۲۸ نفر (۱۵/۹ درصد) سطح سرمی ویتامین D بالاتر از حد نرمال بود. بررسی سطح سرمی اسیدفولیک در این بیماران نشان داد که در ۳۵ نفر (۱۹/۹ درصد) از بیماران سطح سرمی فولیک اسید پائین تر از حد نرمال، ۱۳۸ نفر (۷۸/۴ درصد) سطح سرمی فولیک اسید نرمال و ۳ نفر (۱/۷ درصد) سطح سرمی فولیک اسید بالاتر از حد نرمال داشتند. نتایج این مطالعه نشان داد که از ۱۷۶ بیمار مورد مطالعه ۲۱ نفر (۱۱/۹ درصد)

سن، جنس، سطوح سرمی ویتامین B12 و اسیدفولیک، تنها جنس و سطح سرمی ویتامین B12 معنی دار بود.

مدل Nagelkerke R2، ۷۱/۹ درصد از واریانس را در بیماری استوماتیت آفتی راجعه توضیح داده و ۸۸/۶ درصد از موارد را به طور صحیحی طبقه بندی کرد. از میان چهار متغیر پیش بینی کننده

جدول (۱): مقایسه‌ی سطح ویتامین B12 و فولات در دو گروه مداخله و کنترل بر اساس دو پارامتر سن و جنسیت

RAS	≤ 20		21-30		31-40		≥ 41		Male		Female	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Total	25% (3.12)	75% (9.12)	16.1% (9.56)	83.9% (47.56)	8.2% (5.61)	91.8% (56.61)	8.5% (4.47)	91.5% (43.47)	7.9% (5.63)	92.1% (58.63)	14.2% (16.113)	85.8% (97.113)
X2	3 (4.197)						1(1.491)					
p	0.222						0.220					
RAS	Lower than normal (deficient)			Normal			More than normal			X2	p	
	+	-	+	-	+	-	+	-				
Vitamin B12	37.9% (11.29)	62.1% (18.29)	7.6% (9.119)	93.4% (110.119)	3.6% (1.28)	96.4% (27.28)	2 (22.679)	0.001				
Folate	17.1% (6.35)	82.9% (29.35)	10.9% (15.138)	89.1% (123.138)	0% (0.3)	100% (3.3)	2 (1.459)	0.579				

فاکتورهای حیاتی برای عملکرد مؤثر سلول‌های اپیتلیال می‌باشد که ویتامین B12 نقش حفاظتی را برای این فاکتور تغذیه‌ای در سیستم گوارشی دارد (۲۶). از طرفی ویتامین B12 در سنتز DNA و تقسیم سلولی نقش دارد (۳۴،۳۵) لذا طبیعی است که کمبود آن باعث شکست سلول‌های خطوط اپیتلیال و زخم شدن مخاط شود.

ویتامین B12 همچنین نقش مهمی در تبدیل هموسیستئین به متیونین دارد (۳۹). لذا در بیماران با RAS، با کمبود ویتامین B12 سطح هموسیستئین خونی عروق مخاط بالا رفته و نتیجه را برای زخم شدن مخاط فراهم می‌کند.

این یافت، یافته‌های مطالعه Piskin و همکاران (۲۹) و Kozlak و همکاران (۳۰) را از نظر کمبود ویتامین B12 و ارتباط آن با RAS تأیید می‌کند. اما در این مطالعه برخلافه مطالعات فوق الذکر، ارتباطی بین سطح فولات و بروز RAS وجود نداشت.

از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان به عدم امکان بررسی عوامل مخدوش کننده مانند بیماری‌های زمینهای و همچنین حجم نمونه‌ی پایین به دلیل مراجعه‌ی کم بیماران اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به کمتر بودن سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به RAS توصیه می‌شود در این بیماران برای بهبود پروگنوز درمان از مکمل‌های تغذیه‌ای ویتامین B12 استفاده شود.

بحث

استوماتیت آفتی راجعه اخیراً به یکی از شایع‌ترین بیماری‌های داخل دهانی تبدیل شده و شیوع آن نزدیک به ۶۶ درصد گزارش شده است (۲۶). فاکتورهای تغذیه‌ای نقش اساسی در بروز این بیماری ایفا می‌کنند (۲۷). ویتامین B12 و فولات از جمله فاکتورهایی هستند که از چند مسیر باعث بروز تظاهرات بافتی می‌شوند (۲۸-۳۶). لذا هدف از این مطالعه ارزیابی ارتباط بین شیوع استوماتیت آفتی راجعه با کمبود ویتامین B12 و فولات بود.

نتایج مطالعه نشان داد که در بیماران دارای ضایعات استوماتیت آفتی راجعه سطح ویتامین B12 کمتر از افراد سالم (گروه کنترل) است اما تفاوت بین دو گروه از نظر سطح فولات معنی دار نیست. این یافته با یافته‌های مطالعات قبلی همخوانی ندارد (۲۹،۳۰). این تفاوت را می‌توان با تفاوت در سیستم‌های اندازه‌گیری سطح فولات در مطالعات فوق نسبت به مطالعه‌ی حاضر توجیه کرد.

مکانیسم اصلی تأثیر ویتامین B12 روی مخاط دهان هنوز کاملاً شناخته شده نیست. برخی مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ویتامین B12 باعث بیان پروتئین‌های ایجاد کننده‌ی زخم در بافت‌های زیرین می‌شود (۳۷). یک فرضیه‌ی دیگر بیان می‌دارد که کمبود ویتامین B12 باعث بروز آنمی ماکروسیتیک می‌شود (۳۸) که به نوبه‌ی خود باعث کاهش ظرفیت هموگلوبین‌ها در حمل اکسیژن و در نتیجه کاهش سطح اکسیژن بافتی و ایجاد آتروفی و زخم شدن مخاط دهان می‌شود علاوه بر این آهن یکی دیگر از

References:

- Greenberg MS, Glick M. Ship J. Bueket's Oral Medicine. 11th ed. London: Decker; 2015.

- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral And Maxillofacial Pathology. 3rd ed. London: saunders; 2008.

3. Kwan DN, Rocha JTQ, Niero-Melo L, Domingues MAC, Oliveira CC. p53 and p21 expression in bone marrow clots of megaloblastic anemia patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2020 ;13(7):1829-33..
4. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020 ;13:2093-2108.
5. Davatchi F, Tehrani BA, Jamshidi AR, Shams DS, Gholami Z, Moradi M, et al. The Prevalence of Oral Aphthosis in a Normal Population in Iran: A WHO-ILAR COPCORD Study. *Arch Iranian Med* 2008;11 (2):207-9.
6. Al-Amad SH, Hasan H. Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig* 2020;24(7):2427-32.
7. Sonis ST, Fazio RC, Fang L. Principles and Practice of Oral Medicine. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1995. P.34-43.
8. Crisoian S. Aphthous Ulceration. *New European J Medicine* 2006;35(5):165-72.
9. Regezi J, Sciubba J, Jordan R. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlation. London: saunders; 2012.
10. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000;18: 569-78.
11. Cynghia H. Recommendation for the Diagnosis and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *National Guideline Clearinghouse* 2003;12(3):1-9.
12. Natah S, Kontinen Y, Enattah NS. Recurrent Aphthous Ulcers Today: A Review of Growing Knowledge. *Int J Oral Maxillofacial surg* 2004;33(1):221-34.
13. Pieter J, Antonio C. Pathology of Head and Neck. 3rd ed. Spain:Spring; 2006. P.76-78
14. Chiang CP, Wu YH, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Chen HM, Sun A. Serum thyroid autoantibodies are not associated with anemia, hematinic deficiencies, and hyperhomocysteinemia in patients with Behcet's disease. *J Dent Sci* 2018 ;13(3):256-62.
15. Kafayi P. Oral Aphthous Lesions. *Yazd Med J* 2004;14(3):84-90.
16. Zand N, Afafi S. Investigation the role of Diode laser on reducing Major oral Aphthous lesions pain. *Laser Med J* 2009;6(4):7-12.
17. Jackson K. Is Laser Therapy Effective at Relieving Pain in Adult Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis?. *PCOM* 2016;280:1-14.
18. Zand N, Mansouri P, Fateh M, Ataie-Fashtami L, Khiabanloo SR, Safar F, et al. Relieving Pain in Oral Lesions of Pemphigus Vulgaris Using the Non-ablative, Non-thermal, CO₂ Laser Therapy (NTCLT): Preliminary Results of a Novel Approach. *J Lasers Med Sci* 2017;8(1):7-12.
19. Suppelt S. The Application of Diode Laser (970 nm) in the Treatment of Aphthous Ulcers. *Laser Dentistry* 2014:37-40.
20. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver Nitrate Cautery in Aphthous Stomatitis: a Randomized Controlled Trial. *Br J Dermatol* 2005:153:521-5.
21. Arikan OK, Birol A, Tuncuz F, Erkek E, Koc C. A Prospective Randomized Controlled Trial to Determine if Cryotherapy Can Reduce the pain of Patients with Minor form of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:E1-5 .
22. Jijin MJ, Rakaraddi M, Pai J, Jaishankar HP, Krupashankar R, Kavitha AP, et al. Low-Level Laser Therapy Versus 3% Amlexanox: A Comparison of Treatment Effects in a Cohort of Patients with Minor Aphthous Ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016;121:269-73.
23. Stanbury R, Graham E. Systemic Corticosteroid Therapy: Side Effects and Their Management. *Br J Ophthalmol* 1998;82:704-8.
24. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16(1): 66-7.

25. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(5): 420-3.
26. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Oral and maxillofacial pathology. 4th Ed. Elsevier Philadelphia; 2016.P.303-10.
27. Yıldırım N, Özalp Ö, Şatır S, Altay MA, Sindel A. Recurrent Aphthous Stomatitis as a Result of Zinc Deficiency. *Oral Health Prev Dent* 2019;17(5):465-8.
28. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009;22:9-16.
29. Piskin S SC, Durukan N, Senol M. Serum iron , ferritin , folic acid , and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2002;16:55-7.
30. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010;39:420-3.
31. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 2017;96:384-9
32. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990;34:99-107.
33. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;2:490-3.
34. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:389-91.
35. Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent* 1992;51:14-6.
36. Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2013;23:124-7.
37. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
38. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85:193-200.
39. Harker LA, Harlan JM, Ross R. Effect of sulfipyrazone on homocysteine-induced endothelial injury and arteriosclerosis in baboons. *Circ Res* 1983;53:731-39.

VITAMIN B12 AND FOLIC ACID DEFICIENCY IN PATIENTS WITH RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Negar Sarrafan¹, Seyed Amir Seyedi^{*2}, Seyyed Sajjad Pishva³, Saman Taram⁴, Gholamreza Mollazadeh⁵

Received: 14 August, 2020; Accepted: 25 December, 2020

Abstract

Background & Aims: Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is one of the most common painful oral mucosal conditions seen among patients. This study aimed to compare the vitamin B12 and folate intake in RAS-positive patients with the control group.

Materials & Methods: In this cross-sectional study, 184 patients who were referred to Taleghani Hospital (Urmia, Iran) participated in the study. Vitamin B12 and folate serum levels were measured using Vitamin B12 Assay Kit (Siemens Healthineers Active-B12 (AB12) assay offered on the Atellica® IM Analyzer and ADVIA Centaur® CP), then oral examination of patients were taken to rule out the prevalence of RAS between participants. The serum level of vitamin B12 and folate were compared between patients with RAS and control group. The data were analyzed by IBM SPSS 20.0 (Chicago, USA).

Results: The study subjects had significantly lower daily intake of vitamin B12 ($p < 0.0001$) as compared to the controls. No significant differences were observed with regard to folate intake between two groups ($p = 0.579$).

Conclusion: Our results demonstrated that patients with RAS are more likely to have lower dietary intakes of vitamin B12 than the control group, but no difference was observed between two groups concerning the folate intake. These findings suggest that consuming sufficient amounts of Vitamin B12 may be a useful strategy to reduce the number and/or duration of RAS episodes.

Keywords: Folate, Vitamin B12, Recurrent Aphthous Stomatitis

Address: Department of Periodontics, School of Dentistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.

Tel: +989143408762

Email: seyediamir@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(11): 880 ISSN: 2717-008X

¹ Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

² Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Diseases, School of Dentistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

³ Assistant Professor of Periodontics, School of Dentistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ Student of Dentistry, School of Dentistry, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁵ Dentist, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran