مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره پانزدهم، شمارهٔ ۳، اردیبهشت ۱۳۹۲، صفحه ۹۵-۸۸

ارزیابی نقش کمبودهای عناصر خون ساز در اتیولوژی آفت های راجعه دهانی

نادر نوابی(DDS)[*۱]، محمدرضا زارعی(DDS)[۱]، فریده فلسفی(DDS)[۲]، بهنام صادقی(PhD)[۳]

۱- گروه بیماریهای دهان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۲- دانشگاه علوم پزشکی کرمان
۳- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دریافت: ۹۱/۵/۱، اصلاح: ۹۱/۶/۸، پذیرش: ۹۱/۸/۱۷

خلاصه

سابقه و هدف: در زمینه نقش کمبود عناصر خونی در ایجاد زخمهای آفتی دهان مطالعات زیادی انجام گرفته که نتایج متناقضی در پی داشته است. این تحقیق به منظور جستجوی نقش اتیولوژیک فاکتورهای خونی آهن، فولیک اسید و ویتامین ب ۱۲ در آفت دهانی عود کننده انجام شده است.

مواد و روشها: مطالعه حاضر به روش مرور ساختار یافته و متاآنالیز صورت گرفته است. پس از تعیین دقیق سوال پژوهشی بانک های اطلاعاتی، با کلید واژه های مربوطه در بازه زمانی مورد نظر مورد جستجو قرار گرفت. پس از بررسی مقالات یافت شده، ۲۴ مقاله وارد مطالعه گردید و با چک لیست های معتبر مورد ارزیابی کیفیت قرار گرفت. سپس اطلاعات مورد نیاز از مطالعات استخراج و طبقه بندی شد و در انتها متا آنالیز برای هر طبقه انجام شد.

یافته ها: متاآنالیز انجام شده نشان داد که شیوع کمبود سطح خونی فریتین، فولات سرم، فولات گلبولهای قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به آفت معنی دار است ($p<۰/۱$). در مطالعات مداخله ای نسبت بهبودی زخمهای آفتی دهان پس از تجویز آهن معنی دار بوده است ($p<۰/۱$).

نتیجه گیری: بر اساس نتایج حاصله، فاکتورهای خونی (فریتین، فولات سرم، فولات گلبولهای قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین B12) در بروز و عود زخمهای آفتی نقش قابل توجهی دارند و تجویز مکمل آهن برای بیماران مبتلا به زخمهای آفتی سودمند می باشد.

واژه های کلیدی: عناصر خون ساز، متا آنالیز، آفت های راجعه.

مقدمه

آفتهای عود کننده دهانی (Recurrent Aphlhous Stomatitis, RAS) از شایعترین مشکلاتی هستند که کلینیسین ها با آن روبرو میشوند (۲و۱) و شیوع آن در افراد با سطوح اقتصادی اجتماعی بالاتر بیشتر گزارش شده است (۳). آفتها ممکن است در بچه ها یا بالغین دیده شود و بهبود هر کدام از ضایعات مربوط به آن حدود ۱ تا ۴ هفته طول می کشد. نمای کلینیکی به صورت زخمهای کوچک گرد یا بیضی با حاشیه مشخص، هاله قرمز رنگ و زمینه زرد یا خاکستری می باشد (۴). تشخیص RAS بر مبنای علایم کلینیکی است و شایعترین فرم آن آفت مینور می باشد (۵). اتیولوژی RAS به طور کلی دقیقاً مشخص نیست و مطالعات مختلف عواملی از قبیل توارث، استرس، قطع کشیدن سیگار، سیکل قاعدگی، آلرژیهای غذایی، اختلالات سیستم ایمنی و تروما را نام برده اند (۵و۴). از آنجاییکه در اکثر بیماران اتیولوژی RAS به طور دقیق مشخص نمی باشد، درمان این بیماری نیز مشکل است (۴و۲). همچنین بیماران در زمان عود بیماری به علت سوزش ضایعات دچار اختلال در تکلم و تغذیه میشوند که این امر کیفیت زندگی آنان را کاهش میدهد (۵). از جمله موارد مهم مطرح شده در زمینه اتیولوژی RAS، آبنرمالیتی هماتولوژیک است چنانکه در ۲۰-۱۰ درصد از بیماران، این آبنرمالیتی ها به صورت کاهش آهن سرم یا فریتین، کاهش فولات و ویتامین B۱۲ سرم گزارش شده است (۹-۶). البته مطالعات مختلف، نتایج متغیری را گزارش کرده اند و این نظریه بین صاحبنظران مورد اختلاف نظر می باشد (۱۰). به عبارت دیگر، مطالعاتی وجود دارد که نتایج آنها هر گونه نقش اتیولوژیک فاکتورهای خونی را در این زمینه رد میکند (۱۱). لازم به ذکر است که تجربیات متخصصان بیماریهای دهان در طی سالها مداوای بیماران نشان می دهد که درخواست روتین آزمایشات خونی و تعیین سطوح خونی و سرمی این فاکتورها برای بیماران نتیجه قابل قبولی را در بر نداشته است (۱۲). از آنجا که در حال حاضر رویکرد پزشکی مبتنی بر شواهد نشان می دهد که مطالعات مرور ساختار

▣ این مقاله حاصل پایان نامه فریده فلسفی دانشجوی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد.

[*] مسئول مقاله:
آدرس: کرمان، خیابان شفا، دانشکده دندانپزشکی، بخش بیماریهای دهان، تلفن: ۰۳۴۱-۲۱۱۸۰۷۱
e-mail:N_navabi@kmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

یافته و متا آنالیز میتواند در حل مشکلات بالینی موثر باشد و نظر به بالا بودن شیوع آفت بین جوامع مختلف اگر بتوان با انجام چنین مطالعه ای به نظری قطعی در این مورد رسید، به اقتصاد جامعه و رفع درد مبتلایان، بسیار کمک خواهد نمود. با وجود اینکه تحقیقات متعددی در مورد نقش فاکتورهای خونی در اتیولوژی آفت دهانی عود کننده صورت گرفته است ولی تا زمان انجام این تحقیق هیچ مقاله مروری، مرور ساختار یافته و یا متاآنالیزی به چاپ نرسیده است. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان تاثیر فاکتورهای خونی آهن، ویتامین ب ۱۲ و اسید فولیک در آفت دهانی عود کننده، بررسی وجود هتروژنیتی در مطالعات مختلف و تعیین عوامل موثر در تولید هتروژنیتی در نتایج مطالعات انجام گرفته است تا با استفاده حداکثر از اطلاعات موجود و طبقه بندی اطلاعات جمع آوری شده جهت اطلاع پزشکان و دندانپزشکان، بهترین تصمیم برای بیماران گرفته شود.

مواد و روشها

برای جستجوی منابع از بانکهای اطلاعاتی Pubmed، The Chochrane Library، Scopus، ScienceDirect، OvidSP، BMJ journals collection and Springer journals، protocols Oxford journals و Jama archives and journals استفاده شد. محدوده زمانی انتخاب شده برای جستجو از ابتدای ژانویه سال ۱۸۵۰ تا انتهای اکتبر سال ۲۰۱۱ میلادی بود. جهت افزایش حساسیت جستجو محدودیت زبانی اعمال نشد. همچنین کلید واژه های عام برای هر جزء سوال پژوهش انتخاب شد (جدول ۱). برای افزایش حساسیت جستجو برای هر کلمه، مترادف کلمات هم در جستجو وارد شدند. پس از جستجوی کلید واژه های مرتبط با متغیر مستقل، آنها با دستور OR با یکدیگر ترکیب شدند. مشابه همین جستجو برای کلید واژه های مرتبط با متغیر وابسته انجام شد. سپس نتیجه این جستجوها با دستورAND با یکدیگر ترکیب شد. نتیجه نهایی بصورت فایل متنی برای ورود به نرم افزار EndNote ذخیره شد.

جدول ۱. کلید واژه های مورد استفاده در جستجو

RAS	Folic acid	Iron	Vitamin B12
Aphthous Stomatitides	Folic acid	Iron	Vitamin B12
Aphthous Stomatitis	Vitamin M	Ferritin	Cyanocobalamin
Aphthous Ulcer*	Pteroylglutamic Acid	Hemosiderin	Cobalamin*
Aphthae	Folate	Isoferritin	Eritron
Canker Sore*	Folvite		
Periadenitis Mucosa Necrotica Recurrens	Folacin		

در این مرحله بحث مقالات یافت شده بررسی شد تا مقالاتی که شاید در جستجوی الکترونیکی یافت نشده اند، پیدا شوند. فایلهای متنی اطلاعات جستجو شده از بانکهای اطلاعاتی ذکر شده به نرم افزار EndNote وارد شد. این نرم افزار امکان جستجوی رکوردهای تکراری را دارد. در حذف رکوردهای تکراری، هر رکورد بصورت غیراتوماتیک نیز بررسی شد تا رکوردی به اشتباه حذف نگردد. سپس تمامی رکوردها به صورت دستی بررسی گردید تا رکوردهای تکراری ای که از نظر سال، نویسنده یا عنوان شباهت نداشتند، یافت شوند. حذف مقالات غیرمرتبط در سه مرحله عنوان، خلاصه و متن اصلی انجام شد. در مرحله اول عنوان همه مقالات خوانده شد و مقالاتی که بطور واضح به تحقیق وابسته نبودند از لیست مقالات حذف شدند. بخش اول این قسمت از حذف با کمک جستجوی کلید واژه های کاملاً بی ارتباط با تحقیق در EndNote انجام شد. در بخش دوم از حذف بر پایه عنوان، عنوان تک تک مقالات باقیمانده بصورت غیراتوماتیک بررسی شد و مقالات کاملاً نامرتبط با تحقیق حذف شدند. در مرحله دوم حذف، مرحله خلاصه مقالات باقیمانده مطالعه و مطالعات نامرتبط حذف گردید. در مرحله سوم حذف، متن کامل مقالات باقیمانده از مرحله قبل بررسی شد و مقالات غیرمرتبط دیگر نیز حذف شدند. برای این منظور از چک لیستهای ارایه شده توسط www.equator-network.org استفاده شد. اطلاعات لازم جهت انجام متاآنالیز از مقالات انتخاب شده استخراج شد. اطلاعات هر مقاله بصورت مجزا در نرم افزارExcel وارد شد.

داده های این فایل شامل نام نویسنده اصلی مقاله و سال انتشار، امتیاز ارزیابی کیفیت، نوع مطالعه، حجم نمونه، روش نمونه گیری، فاکتورهای خونی مورد اندازه گیری، سن (دامنه، میانگین)، نسبت مرد و زن، تعداد بیماران بر حسب طبقه بندی انواع آفت دهانی، میزان خونی فاکتور مورد نظر (دامنه، میانگین، انحراف معیار)، تعداد و درصد بیماران با کمبود سطح خونی فاکتورها بود. اطلاعات استخراج شده بر اساس نوع مطالعه، فاکتور خونی مورد مطالعه و تجویز درمانهای جایگزینی گروه بندی شد. مطالعات گروه های مختلف بر اساس شاخص های شیوع، تفاوت میانگین ها و نسبت شانس یکسان سازی و متاآنالیز هر یک به تفکیک فاکتور مورد مطالعه بطور جداگانه انجام شد. برآورد شاخص کلی با استفاده از مدل ثابت (Fixed) و تصادفی (Random) محاسبه و نمودار انباشت (Forrest plot) متناظر با هر متاآنالیز رسم گردید. برای ارزیابی میزان ناهمگونی(هتروژنیتی) بین مطالعات از آزمون مجذور کای با سطح معنی داری ۰/۱ استفاده شد. برای برآورد کلی تفاوت میانگین سطح خونی هر یک از فاکتورهای مورد بررسی از دامنه اطمینان (Confidence Interval=CI=95%) به دو روش Fixed و Random استفاده شد و طی آن ضریب Q برای برآورد هتروژنیتی محاسبه گردید. همچنین در مطالعات مداخله ای، نسبت شانس بهبود (Odds Ratio=OR) همراه با محاسبه I-squared برای تک تک فاکتور های خونی محاسبه گردید. جهت ارزیابی عامل یا عوامل ایجاد کننده ناهمگونی با استفاده از مدل متارگرسیون سال انجام و انتشار مطالعه، کیفیت مطالعات واجد شرایط، مدت زمان ابتلا به بیماری و شدت بیماری به عنوان عوامل محتمل ایجاد کننده ناهمگونی در مدل وارد شدند.

برای انجام محاسبات مذکور نرم افزار Stata version 11 مورد استفاده قرار گرفت.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

یافته ها

در این پژوهش در مرحله جستجوی بانکهای اطلاعاتی ۴۳۷۸ رکورد یافت و به نرم افزار EndNote وارد گردید. سپس بر مبنای جستجوی " نویسنده، سال و عنوان" با حذف نمودن رکوردهای تکراری، ۲۷۷۶ رکورد باقی ماند. در مرحله حذف بر مبنای عنوان مطالعات ابتدا حذف به صورت اتوماتیک توسط نرم افزار Endnote صورت گرفت و سپس با بررسی غیر اتوماتیک عنوان تک تک مقالات باقیمانده، بقیه مطالعات غیر مرتبط نیز حذف گردید. در ادامه خلاصه تمامی ۵۴۱ مقاله باقیمانده مطالعه شد و با حذف مطالعات غیرمرتبط با موضوع تحقیق، ۱۸۶ مقاله برای ادامه تحقیق باقی ماند. در مرحله بعد، متن کامل مقالات باقیمانده از مرحله قبل مطالعه شد و با حذف مقالات غیرمرتبط ۳۳ مقاله باقی ماند. در مرحله جستجوی دستی و در حین بررسی منابع ۳۳ مقاله مذکور، دو مقاله دیگر پیدا شد که در جستجوی منابع پیدا نشده بودند و بنظر میرسید که با موضوع تحقیق در ارتباط می باشند. این ۲ مطالعه به۳۳ مقاله قبلی اضافه شد. اطلاعات لازم جهت انجام متاآنالیز از ۳۵ مقاله انتخاب شده استخراج شد. از بین ۳۵ مقاله ۴ مقاله گزارش مورد بود که به علت حجم نمونه کم وارد متا آنالیز نمی گردید و ۷مقاله فاقد اطلاعات گزارش شده مورد نیاز در قسمت نتایج آن بود. بدین ترتیب در نهایت ۲۴ مقاله جهت مرور ساختار یافته حاصل گردید (جدول ۲).

جدول ۲. روند انتخاب ۲۴مطالعه وارد شده به مرور ساختار یافته از میان ۴۳۷۸ مطالعه جمع آوری شده از بانکهای اطلاعاتی

مرحله	تعداد مقالات حذف شده
رکوردهای تکراری	۱۶۰۲
رکوردهای غیر مرتبط بر حسب عنوان	۲۲۳۵
رکوردهای غیر مرتبط بر حسب خلاصه مقاله	۳۵۵
رکوردهای غیر مرتبط بر حسب متن کامل مقاله	۱۵۳
رکوردهای غیر قابل قبول پس از جستجوی دستی و ارزیابی نوع مطالعات	۱۱

از این ۲۴ مطالعه، ۶ مطالعه از نوع مقطعی بود که در آن شیوع کمبود فاکتورهای خونی مختلف بررسی شده بود، ۱۵ مطالعه از نوع مورد شاهدی بود که در آن سطح خونی این فاکتورها میان بیماران و افراد سالم مقایسه شده بود و ۳ مطالعه نیز از نوع مداخله ای بود که در آن میزان بهبود بیماران مبتلا متعاقب تجویز مکملهای مربوطه ارزیابی شده بود. البته تعدادی از مطالعات مورد شاهدی در بیماران آفتی درمان جایگزینی فاکتورها را انجام داده بودند که این مطالعات، دسته بندی و جداگانه آنالیز شدند. در مطالعات مقطعی، آنالیز انجام شده نشان میدهد که شیوع کمبود سطح خونی فریتین، فولات سرم، فولات گلبولهای قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به آفت معنی دار بوده است (p<۰/۱). ضمن اینکه بین مطالعات، هتروژنیتی وجود داشته است {(Q=۷/۹۸۵) برای کمبود فریتین، (Q=۴۳/۵۶۶) برای کمبود فولات سرم، (Q=۹/۴) برای کمبود فولات گلبولهای قرمز، (Q=۱۳/۸۴۲) برای کمبود هموگلوبین، (Q=۱۸/۳۰۸) برای کمبود آهن سرم و (Q=۶۲/۵۸۹) برای کمبود ویتامین B12}. در مطالعات مورد شاهدی، آنالیز انجام شده، آنالیز تفاوت میانگین سطح خونی فریتین، فولات سرم، فولات گلبول های قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین ب ۱۲ بود. برآورد کلی تفاوت میانگین سطح خونی تمامی این المانها بین گروههای مورد و شاهد بررسی شده معنی دار بوده است (p<۰/۱). ضمن این که بین مطالعات هتروژنیتی فوق العاده ای برای تمامی این المانها وجود داشته است {(Q=۹۷۹۳/۳۲۷) برای سطح خونی فریتین، (Q=۷۸۷/۷۰۸) برای سطح سرمی فولات، (Q=۱۱/۸۱۱) برای سطح خونی فولات، (Q=۲۲۹/۵۶۰) برای سطح هموگلوبین، (Q=۳۶۶/۲۵۷) برای سطح سرمی آهن و (Q=۱۷۱۱/۱۴۵) برای سطح خونی ویتامین B12} بود. در مطالعات مداخله ای آنالیز انجام شده، آنالیز نسبت شانس بهبودی با فریتین، فولات سرم، فولات گلبول های قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین ب ۱۲ بود. برآورد کلی نسبت شانس (OR) بهبودی با فریتین، فولات سرم، فولات گلبولهای قرمز، هموگلوبین و ویتامین B12 معنی دار نبوده است (جدول ۳). اما در برآورد کلی نسبت شانس بهبودی با آهن نسبت شانس تجمعی ۱/۷۶۷ می باشد که از نظر آماری معنی دار است (P<۰/۱) (نمودار انباشت ۱).

تجویز آهن در ۷ مطالعه مورد شاهدی انجام شده و در ۳ مطالعه مداخله ای به جای آهن از تجویز سایر المانها استفاده گردیده است. هتروژنیتی بین مطالعات وجود دارد (Q=۱۶/۵۱) و ٪۶۳/۷ این معنی داری مربوط به هتروژنیتی می باشد (I=٪۶۳/۷). نتایج مدلهای متارگرسیونی در دو گروه مطالعات مقطعی و مورد-شاهدی نشان داد که هیچ یک از عوامل مورد بررسی توجیه کننده ایجاد ناهمگونی در بین مطالعات نیست.

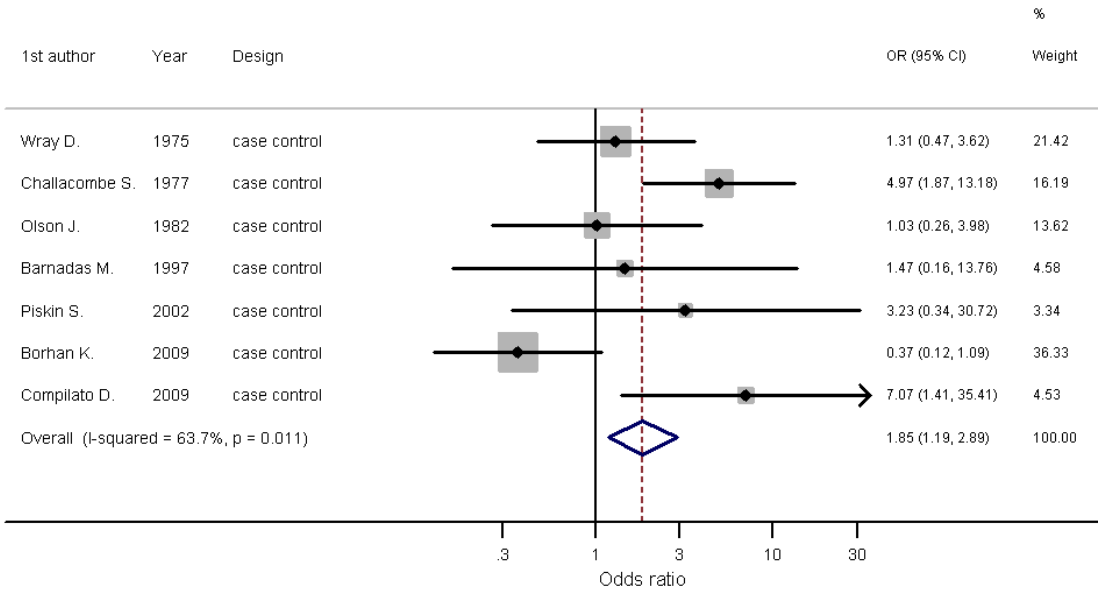
جدول ۳. برآورد کلی نسبت شانس(OR) بهبودی با (اسید فولیک، ویتامین B12 و آهن) و آزمون هتروژنیتی کای دو

شاخص هماتولوژیک	Pooled OR	95% CI		Heterogeneity chi-squared	I Squared
		Lower	Upper		
آهن	۱/۷۶۷	۰/۷۴۷	۴/۱۸۲	۱۶/۵۱ P=۰/۰۱۱*	٪۶۳/۷
ویتامینB12	۳/۳۴۱	۱/۰۰۴	۱۱/۱۱۶	۱/۹۶ P=۰/۵۸۱	٪۰
اسید فولیک	۱۰/۰۸۴	۱/۹۰۳	۵۳/۴۴۴	۲/۲۳ P=۰/۱۳۵	٪۵۵/۳

Weight % برای هر سه شاخص برابر ۱۰۰ درصد محاسبه شده است.

I-squared (variation in OR attributable to heterogeneity) ; OR= odds ratio; CI= confidence interval; *= significant

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]



نمودار ۱. انباشت شانس بهبود بیماران متعاقب تجویز مکمل آهن

بحث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر اولین مرور ساختار یافته برای جستجوی ارتباط میان زخمهای آفتی دهان و کمبود یکسری از فاکتورهای خونی محسوب می شود. در مسیر دست یابی به ۲۴ مقاله نهایی مورد بررسی از جمله علل عمده حذف مقالات می توان به بررسی نمودن بیماران دچار بیماریهای سیستمیک مانند سوء جذب و نیز بررسی ایندکس های تغذیه ای اشاره نمود (۱۵-۱۳). در حالی که مطالعات مد نظر تحقیق حاضر، مطالعاتی بوده اند که به صورت مستقیم نقش اتیولوژیک فاکتورهای خونی را در این زمینه بررسی کرده باشند. در بین مطالعات باقیمانده نیز۳ مطالعه Barnadas و همکاران Wray و همکاران و Graykowski و همکاران علی رغم مرتبط بودن با زمینه مطالعه به علت عدم دسترسی به اطلاعات کامل مطالعه، وارد مرور ساختار یافته نشدند (۱۸-۱۶).

از میان مطالعاتی که بعد از سال ۲۰۰۰ منتشر شده بودند ۲۵٪ کل مطالعات در سال ۲۰۰۹ منتشر شده بودند. این مساله نشان می دهد که در سالهای اخیر نتایج متناقض مطالعات در مورد نقش اتیولوژیک فاکتورهای خونی بیش از پیش توجه محققان را به خود جلب نموده است. میانگین حجم نمونه مطالعات وارد شده به مرور ساختار یافته ۱۷۳ نفر بود که ۶۶ درصد مطالعات حجم نمونه کمتر از این میزان داشتند. در میان مطالعاتی که حجم نمونه آنها از میانگین حجم نمونه کل بالاتر بود Wray و همکاران، Challacombe و همکاران کمبود (فریتین) و مطالعه Burgan و همکاران ویتامین ب ۱۲ را فاکتور موثری در بروز آفت معرفی نموده اند (۲۱-۱۹). این مساله نشان می دهد که مطالعاتی که به علت حجم نمونه زیاد قابلیت مطابقت با جامعه و شمول عام بیشتری دارند، تاثیر چندانی را برای نقش کمبود فاکتورهای خونی مذکور در بروز زخمهای آفتی دهان قائل نشده اند. مطالعات وارد شده به متاآنالیز حاضر به معیارهای خروج بیشتر از معیارهای ورود اهمیت داده اند (۷۰٪ معیار خروج در مقابل ۲۹٪ معیار ورود). معیارهای خروج عمدتا" عبارت از وجود بیماری های سیستمیک (۷۰٪ مطالعات) مانند سندرم بهجت و بیماری سلیاک بوده در حالیکه معیارهای ورود عبارت از سابقه حضور ضایعات در ۳ تا ۱۲ ماه گذشته، عود ضایعات به صورت ۲ تا۳ ماه یکبار و در بعضی مطالعات عدم مصرف سیگار بوده است. همچنین در مطالعه ای که Field و همکاران بر روی کودکان انجام داده بودند، شرط ورود به مطالعه دارا بودن سن بین ۷ تا ۱۶ سال بوده است (۲۲).

مطالعات وارد شده به مرور ساختار یافته حاضر سطح خونی فاکتورهای مختلفی را در مبتلایان به زخمهای آفتی دهان بررسی کرده اند. از این میان، میزان هموگلوبین پایین در مطالعات porter، Field و Safadi، میزان آهن سرم پایین در مطالعات Hutcheon، Rogers و Tyldesley، میزان فریتین پایین در مطالعات Porter و Field و میزان فولات پایین در مطالعات Field، Huctheon، Rogers و Tyldesley گزارش شده است در حالیکه میزان ویتامین B12 در کلیه مطالعات مذکور از سطح پایینی در بیماران مبتلا به آفتهای دهان برخوردار بوده است (۲۵-۲۲ و ۲و۹). این مساله نشان دهنده نقش اتیولوژیک احتمالی مربوط به عناصر خونساز در بروز زخمهای آفتی دهان می باشد که با نتایج حاصل شده از مطالعه حاضر همخوانی دارد زیرا علیرغم وجود هتروژنیتی بین مطالعات مورد بررسی، کاهش تمامی فاکتورهای خونی فریتین، فولات سرم، فولات گلبول قرمز، هموگلوبین، آهن سرم و ویتامین ب ۱۲ در مطالعه حاضر از نظر آماری معنی دار بوده است و با توجه به تعداد مناسب مطالعات مقطعی (۶ مطالعه) و مورد شاهدی (۱۵ مطالعه) و حجم نمونه مناسب (میانگین حجم نمونه برابر ۱۶۳ نفر برای مطالعات مقطعی و ۱۲۶ نفر برای مطالعات مورد شاهدی) پیش بینی میشود که شیوع کمبود این فاکتورهای خونی در بیماران دچار آفت بیشتر از سایرین است.

از میان مطالعات وارد شده به مرور ساختار یافته مطالعات (Field، Hucheon، Volkov، Compilato، Challacombe، Wray، Porter و Rogers) به صورت کارآزمایی بالینی درمان های جایگزین کننده فاکتورهای خونی را برای بیماران مبتلا به آفتهای دهان تجویز نموده اند

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

(۲۷و۲۶و۲۳و۲۲و۲۰و۱۹و۹و۲). ۸۸ درصد این مطالعات بهبود چشمگیر بیماری را با درمانهای مذکور گزارش نموده اند. این نتایج نشان می دهد که احتمالا فاکتورهای خونی در بروز یا تشدید ضایعات آفتی یا افزایش عود آنها نقش دارند که با نتایج حاصل از متا آنالیز حاضر تنها در مورد نقش مثبت درمان با آهن در این بیماران سازگار است. شانس بهبودی زخمهای آفتی دهان متعاقب تجویز مکمل آهن در نتیجه مطالعات (Wray، Challacombe، Olson، Barnadas، Piskin، Borhan Mojabi و Compilato) نیز عنوان گردیده است (۲۹و۲۸و۲۶و۲۰و۱۷و۱۶و۱۱) اما در مورد مکانیزم نقش درمانی این جایگزین ها و از جمله آهن هنوز ابهاماتی وجود دارد لذا با توجه به عوارض جانبی محتمل ناشی از تجویز مکملهایی مانند آهن با دوزهای بالا بنظر می رسد انجام مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است تا بتوان با قطعیت از تاثیر تجویز مکمل آهن در بیماران مبتلا به آفتهای دهانی صحبت نمود. در مورد معنی دار نشدن نقش درمانی سایر فاکتورهای خونی در مطالعه حاضر میتوان به عللی چون پایین بودن سطح کیفی مطالعات و کم بودن کارآزمایی های بالینی تصادفی در این زمینه اشاره نمود.

محدودیت دسترسی به اینترنت از جمله محدودیت های مرور ساختار یافته حاضر بود که به لحاظ پر اهمیت بودن مطالعات مرور ساختار یافته پیشنهاد می گردد که برای محققانی که مطالعاتی از این دست انجام می دهند دسترسی بیشتری به منابع الکترونیک فراهم گردد. همچنین بایستی در این زمینه کارآزمایی های بالینی تصادفی بیشتری انجام گردد تا نقش این فاکتورها در بروز یا تشدید ضایعات آفتی دهان با دقت بیشتری ارزیابی گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

Assessment the Role of Hematologic Agent Deficiencies in the Etiology of Recurrent Aphthous Stomatitis

N. Navabi (DDS) [1*], M.R. Zarei (DDS) [1], F. Falsafi (DDS) [2], B. Sadeghi (PhD) [3]

1. Department of Oral Medicine, Kerman Dental School, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2. Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

J Babol Univ Med Sci; 15(3); May 2013; pp: 88-95
Received: Jul 22nd 2012, Revised: Aug 29th 2012, Accepted: Oct 31st 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: There are several studies related to the role of the hematologic agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis (RAS) which results have controversies. This study was carried out to investigate the etiologic role of iron, folic acid and vitamin B12 in RAS.

METHODS: In this systematic review and meta analysis study, databases were searched with specific keywords in mentioned period of time after determining research question. At the end, 24 articles were identified and included in this study. All studies were critically appraised. Data were extracted and stratified and meta-analysis was done for all extracted data.

FINDINGS: Meta analysis showed that prevalence of low level of hematinic agents (ferritin, serum iron, hemoglobin, serum folate, RBC folate and vitamin B12) in patients with RAS was significant ($p<0.1$). In interventional studies, healing of RAS after prescription of iron supplement was significant ($p<0.1$)

CONCLUSION: Based on the gained results, hematologic deficiencies of ferritin, serum iron, hemoglobin, serum folate, RBC folate and vitamin B12 have a notable role in the etiology and recurrence of aphthous ulcers and ordering iron supplements for RAS patients is beneficial.

KEY WORDS:*Hematologic agents, Meta analysis, Recurrent Aphtha .*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Oral Medicine, Kerman Dental School, Shafa St.,Kerman, Iran
Tel: +98 341 2118071
E-mail: N_navabi@kmu.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

References

1.Seifi S, Motallebnejad M, Maliji Gh, Bijani A, Farnia S. Vascular endothelial growth factor in unstimulated saliva of the patients with minor aphtha. J Babol Univ Med Sci 2012;14(5):64-9. [in Persian]

2.Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying haematinic deficiencies. Ann Dent 1992;51(2):14-6.

3.Rabinovich OF, Babichenko II, Rabinovich IM, Koviazin VA, Vakhrushina EV. Immunomorphology of recurrent aphthous stomatitis. Arkh Patol 2012;74(2):23-5.

4.Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. Otolaryngol Clin North Am 2011;44(1):79-88.

5.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.

6.Scully C, Gorsky M, Lozada-nur F. Aphthous ulcerations. Dermatol Ther 2002;15(3):185-205.

7.Yaşar S, Yaşar B, Abut E, Aşiran Serdar Z. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. Turk J Gastroenterol 2012;23(1):14-8.

8.Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. J Am Dent Assoc 2012;143(4):370-6.

9.Rogers RS 3rd, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Australas J Dermatol 1986;27(3):98-103.

10.Hunter IP, Ferguson MM, Scull C. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993;75(5):595-8.

11.Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate and iron levels in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;54(5):517-20.

12.Saluja R, Kale A, Hallikerimath S. Determination of levels of salivary IgA subclasses in patients with minor recurrent aphthous ulcer. J Oral Maxillofac Pathol 2012;16(1):49-53.

13.Broides A, Yerushalmi B, Levy R, et al. Imerslund-Grasbeck syndrome associated with recurrent aphthous stomatitis and defective neutrophil function. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(11):715-9.

14.Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanebe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91(1):45-9.

15.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.

16.Barnadas MA, Condomines J, de Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. Med Clin (Barc) 1997;109(3): 85-7.

17.Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. J Oral Pathol 1978;7(6):418-23.

18.Graykowski EA, Drinnan A, Gier R, et al. Treatment of recurrent aphthous ulcerations. J Oral Pathol Med 1978; 7:439-440.

19.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(5969):490-3.

20.Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. J Oral Pathol 1983; 12(4):290-9.

21.Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. Saudi Med J 2006;27(3):381- 4.

22.Field EA, Rotter E, Speechley J, Tyldesley WR. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. Br Dent J 1987; 163(1):19-22.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]

23.Hutcheon AW, Dagg JH, Mason DK, Wray D, Dagg JH, Ferguson MM, Luice NP. Clinical and haematological screening in recurrent aphthae. Postgrad Med J 1978;54(638):779-83.

24.Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health 2009;9:31.

25.Tyldesley WR. Stomatitis and recurrent oral ulceration: is a full blood screen necessary? Br J Oral Surg 1983;21(1): 27- 30.

26.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.

27.Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, Press Y. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Board Fam Med 2009;22(1): 9-16.

28.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.

29.Borhan Mojabi K, Mirzadeh MY, Esfehani M. Serum levels of ferritin, iron and total iron binding capacity in patients with recurrent aphthous stomatitis. JQUMS 2009;13(3):36-40. [in Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.15.3.12.9]