

## بررسی میزان B<sub>12</sub> و اسید فولیک در بیماران با آفت عودکننده‌ی دهان

دکتر سیمین سرزیدی<sup>۱</sup>، دکتر بریچهر کفانی<sup>۲</sup>

### چکیده

آفت عودکننده‌ی دهانی شایعترین علت زخم دهان است که علت بروز آن دقیقاً مشخص نیست. مطالعات انجام شده‌ی قبلی نشان دهنده‌ی این است که حدود ۲۰-۱۰٪ بیماران اختلالات هماتولوژیک به خصوص کاهش آهن یا فریتین سرمی یا کمبود فولات یا ویتامین B<sub>12</sub> دارند. به همین منظور بر آن شدیم تا در شرایط محیطی و ژنتیکی خاص بیماران خود، موارد فوق را بررسی نماییم. برای این پژوهش، ۵۰ بیمار مبتلا به آفت دهانی به عنوان گروه بیمار و ۵۲ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه‌های پوست که به عللی دیگر مراجعه نموده بودند به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. تمام بیماران و گروه شاهد از ۶ ماه قبل از مطالعه تحت درمان با آهن و فولیک اسید و B<sub>12</sub> قرار نگرفته بودند و با گرفتن ۵ cc خون ناشتا میزان B<sub>12</sub> و اسید فولیک سرمی اندازه گیری شد. در این مطالعه اختلالات هماتولوژیک به تفکیک جنس نیز اندازه گیری شد. نتایج حاصله نشان دهنده‌ی کاهش B<sub>12</sub> به میزان ۲۰۷/۱۸۱ mg در کل گروه بیماران و کاهش B<sub>12</sub> در مردان به میزان ۲۹۱/۲۷۲ mg و در زنان به میزان ۲۲۱/۴۹۴ mg بود. همچنین کاهش اسیدفولیک در کل گروه بیماران به میزان ۲/۰۰۳ mg و در مردان به میزان ۳/۸۷۱ mg بود. نتایج بدست آمده از آزمایشات توسط آزمون آماری واریانس یا آزمون T مورد بررسی قرار گرفت و در هر دو گروه اختلاف معنی داری به دست آمد. در مجموع نیز اختلالات هماتولوژیک در گروه بیماران ۶۴٪ و در گروه شاهد ۲۸٪ بوده است که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری داشته‌اند و در کل بنظر می‌رسد که ممکن است کاهش B<sub>12</sub> و اسیدفولیک در پیدایش آفت نقش علتی داشته و در نتیجه درمان بیماران با B<sub>12</sub> و اسیدفولیک از پیدایش RAS (Recurrent Aphthous Stomatitis) تا حدی جلوگیری نماید.

**واژه های کلیدی:** ویتامین B<sub>12</sub>، اسید فولیک، آفت عودکننده‌ی دهانی (RAS) Recurrent Aphthous Stomatitis

### مقدمه

آفت عودکننده‌ی دهانی یا RAS شایعترین علت زخم در مخاط دهان می باشد<sup>(۱)</sup>. آفت لغت یونانی به معنی زخم است<sup>(۲)</sup>. آفت به شکل زخمهای دردناک عودکننده با مرکز سفید رنگ و حاشیه‌ی قرمز در مخاط دهان بروز می کند که بهبود خود بخودی به مدت ۱۰-۷ روز دارد. فواصل ایجاد زخم در

افراد مختلف متفاوت است<sup>(۳)</sup>. ۲۰٪ افراد در طول زندگی وجود آفت را در دهان تجربه می کنند<sup>(۴)</sup> و در مواردی شیوع تا ۵۰٪ هم ذکر شده است<sup>(۵)</sup>. بیماری در خانمها شایعتر است و در ۸۵-۶۸٪ بیماران قبل از سن ۳۰ سالگی بروز می کند و اوج بروز بیماری در دهه‌ی سوم و چهارم زندگی است که با افزایش سن شدت و شیوع بیماری کاهش می یابد<sup>(۳)</sup>.

از علل احتمالی ایجاد آفت عودکننده‌ی دهانی می توان استرس، ضربه، عوامل اندوکرینی، زمینه‌ی مستعد ژنتیکی، کاهش آهن، B<sub>12</sub> و فولیک اسید سرم را نام برد<sup>(۶،۷)</sup>. در مورد

۴۰۱- استاد یار گروه بیمارهای پوست

۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

واریانس یا تحلیل پراش و براساس آزمون T بررسی شد و مقدار  $p < 0/05$  معنی دار تلقی شد.

### نتایج

از ۵۰ بیمار مبتلا به آفت دهان ۳۲ نفر زن و ۱۸ نفر مرد بودند که سن آنها بین ۶۵-۱۰ سال با میانگین سنی ۲۷/۶۴ و انحراف معیار ۱۳/۵ بود. گروه شاهد نیز ۵۲ نفر شامل ۳۵ نفر زن و ۱۷ نفر مرد بودند که سن آنها بین ۶۵-۱۰ سال و متوسط سن این گروه ۲۷/۳۰ با انحراف معیار ۱۲/۵ بود (جدول ۱).

در بررسی میزان ویتامین B<sub>12</sub> میانگین گروه بیماران ۲۵۹/۸ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۸۹/۹۸۲ بود و در گروه شاهد ۴۶۶/۹ با انحراف معیار ۲۲۹/۸۳ بود که این اختلاف در بررسی آماری معنی دار بود ( $p = 0/00026$ ). در تفکیک گروه مردان و زنان نیز این نتایج به دست آمد که در گروه زنان بیمار با متوسط B<sub>12</sub> سرم ۲۳۲/۹۰۶ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۸۸/۴۲۹ و در گروه شاهد میانگین ۴۵۴/۴۰۰ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۲۱۳/۰۷۲ بود که اختلاف معنی دار مشاهده شد ( $p = 0/00018$ ). همچنین در گروه مردان بیمار نیز با متوسط B<sub>12</sub> ۲۰۱/۶۱۱ میکروگرم در دسی لیتر و انحراف معیار ۹۱/۳۳۲ و گروه شاهد با میانگین ۴۹۲/۸۸۲ و انحراف معیار ۲۶۶/۱۶۵ اختلاف معنی داری مشاهده شد ( $p = 0/00025$ ) (جدول ۲ و ۳).

در بررسی میزان اسید فولیک نتایج به دست آمده به ترتیب زیر است: در گروه بیماران میانگین ۳/۲۲۰ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۲/۳۳۵ و گروه شاهد با میانگین ۵/۲۲۳ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۳/۹۲۶ بود که اختلاف این دو معنی دار بود ( $p = 0/00651$ ).

اینکه آیا در همه ی بیماران باید آهن، B<sub>12</sub> و فولیک اسید سرم اندازه گیری شود یا خیر، مطالعات مختلفی انجام شده و نتایج متفاوتی را گزارش کرده اند. برخی انجام این آزمایشات را در همه ی بیماران ضروری دانسته اند<sup>(۸،۹،۱۰)</sup> و بعضی تفاوت مهمی در میزان آهن، B<sub>12</sub> و فولیک اسید سرم در بیماران مبتلا به آفت و گروه شاهد، مشاهده نکرده و انجام آزمایش را در همه ی بیماران ضروری نمی دانند<sup>(۱۱،۱۲،۱۳)</sup>. چون در این مورد تاکنون در شهر کرمان بررسی انجام نشده بود به انجام این مطالعه اقدام نمودیم.

### روش بررسی

این مطالعه به مدت ۲ سال در درمانگاههای پوست شهر کرمان انجام شده است. در این تحقیق ۵۰ بیمار مبتلا به آفت با محدوده ی سنی ۶۵-۱۰ سال به عنوان گروه بیمار و ۵۲ نفر به عنوان گروه شاهد از مراجعین به همان درمانگاهها بدون وجود سابقه ی زخم عودکننده ی دهانی با هم خوانی از لحاظ سن و جنس و تا حد امکان از نظر وضعیت اجتماعی - اقتصادی انتخاب شدند. معیار تشخیص آفت دهان علائم بالینی بوده و از همه ی بیماران در مرحله ی حاد و حین وجود ضایعه آزمایش به عمل می آمد. بیماران مبتلا و یا مشکوک به سندرم بهجت، زنان حامله و کسانی که سابقه ی منوراژی داشته از مطالعه خارج شدند و همچنین افرادی که سابقه ی مصرف فولیک اسید و یا B<sub>12</sub> به فرم دارویی را در ۸ هفته اخیر داشتند. آزمایشات در یک آزمایشگاه انجام شد و برای بررسی B<sub>12</sub> و اسید فولیک از روش Radio Immuno Assay (RIA) با استفاده از کیت Amersham ساخت شرکت آمرشام کشور انگلستان استفاده شد. نتایج به دست آمده از آزمایشات توسط آزمون آماری آنالیز

جدول ۱: تعداد بیماران به تفکیک جنس و سن

| گروه    | تعداد کل گروه | تعداد زنان | تعداد مردان | سن متوسط با انحراف معیار |
|---------|---------------|------------|-------------|--------------------------|
| بیمار   | ۵۰ (٪۴۹)      | ۳۲ (٪۶۴)   | ۱۸ (٪۳۶)    | ۲۷/۶۴ ± ۱۳/۵             |
| شاهد    | ۵۲ (٪۵۱)      | ۳۵ (٪۶۷)   | ۱۷ (٪۳۳)    | ۲۷/۳۰ ± ۱۲/۵             |
| کل گروه | ۱۰۲ (٪۱۰۰)    | ۶۷         | ۳۵          | -                        |

آماري اختلاف معنی داری بود ( $p = 0/0081$ ) (جدول ۵ و ۶ و ۷). در کل بررسی انجام شده این نتیجه بدست آمد که اختلالات هماتولوژیک در مقایسه با مقادیر نرمال آزمایشگاهی در گروه بیماران ۶۴٪ و در گروه شاهد ۲۸٪ بود که این دو با آزمون نسبت از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نشان دادند. ( $p < 0/05$ )

جدول ۲: مقایسه میزان B12 سرم در بیماران و گروه شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۵۰    | ۲۵۹/۸۰۰ ± ۸۹/۹۸۲                      |
| کنترل   | ۵۲    | ۴۶۶/۹۸۱ ± ۲۲۹/۸۳۵                     |
| کل      | ۱۰۲   | ۳۴۶/۷۱۶ ± ۲۱۳/۹۹۳                     |

( $p = 0/00026$ )

جدول ۲: مقایسه میزان B12 در زنان گروه بیماران و گروه شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۳۲    | ۲۳۲/۹۰۶ ± ۸۸/۴۲۹                      |
| کنترل   | ۳۵    | ۴۵۴/۴۰۰ ± ۲۱۳/۰۷۲                     |
| کل      | ۶۷    | ۳۴۸/۶۱۲ ± ۱۹۸/۷۱۲                     |

( $p = 0/00018$ )

جدول ۴: مقایسه میزان B12 در مردان گروه بیماران و گروه

شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۱۸    | ۲۰۱/۶۱۱ ± ۹۱/۷۳۲                      |
| کنترل   | ۱۷    | ۴۹۲/۸۸۲ ± ۲۶۶/۱۶۵                     |
| کل      | ۳۵    | ۳۴۳/۰۸۶ ± ۲۴۳/۶۴۲                     |

( $p = 0/00025$ )

در گروه زنان بیمار میانگین ۳/۳۸۱ با انحراف معیار ۲/۴۰۵ و زنان شاهد ۴/۴۶۵ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۲/۷۸۲ بود که این اختلاف از لحاظ آماری با اطمینان ۹۰٪ معنی دار بود ( $p = 0/090$ ) و در گروه مردان بیمار میانگین ۲/۹۰۳ با انحراف معیار ۲/۲۳۹ و در گروه شاهد میانگین ۶/۷۷۴ میکروگرم در دسی لیتر با انحراف معیار ۵/۳۷۲ بود که از لحاظ

جدول ۵: مقایسه میزان اسید فولیک سرم در گروه بیماران و

گروه شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۵۰    | ۳/۲۲۰ ± ۲/۳۳۵                         |
| کنترل   | ۵۲    | ۵/۲۲۳ ± ۳/۹۲۶                         |
| کل      | ۱۰۲   | ۴/۲۳۴ ± ۳/۳۸۳                         |

( $p = 0/00651$ )

جدول ۶: مقایسه میزان اسید فولیک سرم در زنان گروه بیماران و گروه شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۳۲    | ۳/۳۸۱ ± ۲/۴۰۵                         |
| کنترل   | ۳۵    | ۴/۴۶۵ ± ۲/۷۸۲                         |
| کل      | ۶۷    | ۳/۹۴۳ ± ۲/۶۴۶                         |

( $p = 0/090$ )

جدول ۷: مقایسه میزان اسید فولیک سرم در مردان گروه

بیماران و گروه شاهد

| گروه    | تعداد | میانگین با انحراف معیار (µg در 100ml) |
|---------|-------|---------------------------------------|
| بیماران | ۱۸    | ۲/۹۰۳ ± ۲/۲۳۹                         |
| کنترل   | ۱۷    | ۶/۷۷۴ ± ۵/۳۷۲                         |
| کل      | ۳۵    | ۴/۷۶۴ ± ۴/۴۶۶                         |

( $p = 0/0081$ )

جدول ۸: مطالعه ی مقادیر آهن، فولات و B<sub>12</sub> در بیماران استوماتیت آفتی عود کننده در چند کشور

| تعداد افراد بیمار کمبود داشته |                    | بیماران |     | مطالعه                               |
|-------------------------------|--------------------|---------|-----|--------------------------------------|
| B <sub>12</sub>               | اسید فولیک (فولات) | آهن     | خود |                                      |
| ۵                             | -                  | ۱۵      | ۱۳۰ | Wtay (گلاسکو، انگلستان - ۱۹۷۵)       |
| ۴                             | ۱۳                 | ۱۷      | ۱۰۲ | Hucheon (گلاسکو، انگلستان - ۱۹۷۸)    |
| ۳                             | ۸                  | ۴۸      | ۱۹۳ | Tyldesley (لیورپول، انگلستان - ۱۹۸۳) |
| -                             | -                  | ۹       | ۱۰۵ | Challacombe (لندن، انگلستان - ۱۹۷۸)  |
| -                             | -                  | ۳       | ۹۰  | Olson (سافرانسیسکو، آمریکا - ۱۹۸۲)   |
| -                             | ۲۲                 | ۲۳      | ۱۰۲ | Rogers (مینسوتا، آمریکا - ۱۹۸۶)      |
| ۲۰                            | ۲۸                 | ۷       | ۵۰  | مطالعه فعلی                          |

### بحث و نتیجه گیری

که متغیر سن در آنالیزهای متعدد تعدیل شده و دامنه سنی مورد نظر ۶۵-۱۰ سال در نظر گرفته شده است.

به هر حال با توجه به مطالعه ی انجام شده و نتایج بدست آمده، در بررسی B<sub>12</sub> سرم تفاوت دو گروه بیماران و شاهد معنی دار و این تفاوت معنی دار شامل هر دو گروه زنان و مردان به تفکیک نیز شده است. همچنین در بررسی اسید فولیک نیز تفاوت دو گروه بیماران و شاهد معنی دار بود و این تفاوت در گروه مردان نیز معنی دار ولی در گروه زنان معنی دار نبوده است بنابراین به این نتیجه می‌رسیم که در هر بیمار آفتی لااقل اندازه‌گیری مقادیر B<sub>12</sub> و اسید فولیک ارزش زیادی دارد. زیرا اولاً ممکن است کاهش B<sub>12</sub> و اسید فولیک نقش علتی در پیدایش RAS داشته باشد و در نتیجه درمان بیماران با B<sub>12</sub> VIT و اسید فولیک در بهبودی و پیشگیری ضایعات آفت دهانی مؤثر باشد که نتیجه ی درمانی با این مواد می‌تواند موضوع تحقیق جدیدی باشد.

ثانیاً با احتمال کمتر ممکن است که کمبودهای فوق ثانویه مربوط به وجود RAS باشد و این خود نیز می‌تواند مورد تحقیق و بررسی قرار گیرد.

بیماران مبتلا به آفت در این مطالعه بیشتر زن بودند و اوج بروز بیماری در دهه ی سوم و چهارم عمر بود که مطابق با گزارشات قبلی است<sup>(۳)</sup>.

در بررسی‌های مختلف، کمبود مواد تغذیه‌ای از جمله آهن، B<sub>12</sub> و فولات در مبتلایان آفت عود کننده ی دهانی مورد اختلاف نظر بوده است<sup>(۱۰،۱۲،۱۴)</sup>.

مطالعه ی مقادیر آهن، B<sub>12</sub> و فولات در بیماران با استوماتیت آفتی عود کننده در کشورهای دیگر نیز انجام شده است که خلاصه این گزارشات در جدول (۸) بیان شده است و همانطور که مشخص است طبق جدول فوق در بیماران آفتی مطالعه شده در بررسی اخیر مقادیر کاهش یافته بسیار بیشتر از بررسی‌های دیگر است به طوری که در کل از ۵۰ بیمار آفتی ۲۸ نفر کاهش اسید فولیک و ۲۰ نفر کاهش B<sub>12</sub> را نشان داده‌اند که شاید این کاهش تا حدی تحت تأثیر عوامل جغرافیایی و تغذیه‌ای این منطقه نیز باشد چون کل اختلافات هماتولوژیک حتی در گروه شاهد نیز از حد قابل انتظار بیشتر بود. تحقیق انجام گرفته مشخص کرده است که بین سطوح B<sub>12</sub> و اسید فولیک در جنسهای مختلف نیز اختلاف وجود دارد. البته باید توجه داشت

## References

- 1- Porter. S. R., Scully. C : *Aphthous stomatitis an overview of etiopathogenesis and management*. Clin - Exp - Dermatol , 1991 , 16 : 235 .
- 2- Gallagher. G.T.L. *Disorder of the mucocutaneous integument in fitzpatrick T.B/ Eisen A.Z/Wolf. K/ Freedberg I.M/Austen K.F (ed) Dermatology in general medicine* M.c Graw Hill Inc , New York 1993 : 1393.
- 3- Hutton .K. P , Rogers R.SIII. *Recurrent Aphthous Stomatitis*. Dermatologic Clinic, 1987 , 5 : 761.
- 4- Scully. C: *The oral cavity in champion* R.H Burton J.L Ebling F.J.C (ed) text book of dermatology oxford Black well Scientific puplication London , 1992 :2703.
- 5- Ship.I.L, Morris.A . L , Durcher. R.T : *Recurrent aphthous ulcerations in a profesional school student population*. oral surg , 1961 , 14 : 30.
- 6- Renne. J.S , Read. P.C , Hav. K.d , Scully. C: *Recurrent aphthous stomatitis* Br.Dent.J , 1985 , 159 : 261.
- 7- Rogers R.SIII : *Recurrent aphthous stomatitis clinical characteristics and evidence for an imunopathogenesis* . J. Invest : Dermatol , 1977, 69 : 499.
- 8- Wray . D , Ferguson M . M , Mason D . K , Hutcheon . A . W , Dagg . J . H : *Recurrent aphtae treatment with Vit B12 folic Acid and iron*. Br-Ned-J , 1975 , 2 : 490.
- 9- Hutcheon . A . W , Wray . D , Dagg . J . H , Ferguson M . M , Mason . D . K , Lucie . N . P: *Clinical and Hematological Screening in Recurrent aphtae postgrad* . Med . J , 1978 , 54 : 779.
- 10- Tyldesley. W.R: *Stomatitis and recurrent oral ulceration : is a full blood screen necessary?* Br. J. Oral Surg , 1983 , 21 : 27 .
- 11- Challacombe. S . J , Barkan . P , Lehner .T: *Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration* Br.J . Oral Surg , 1997, 15 : 37.
- 12- Challacombe. S.J , Scully . C , Keevil. B , Lehner . T : *Serum Ferritin in Recurrent Oral Ulceration* . J. Oral pathol 1983 , 12 : 290.
- 13- Olson . J . A , Feinberg . I , Silverman . S . J , Abrams . D , Green Span .J.S: *Serum vitamin B<sub>12</sub> , folate and iron levels in recurrent aphthous Ulceration* . Oral Surg , 1982 :54L : 517.
- 14- Wray . D , Ferguson .M . M , Hutecheon . A . W: *Nutritional deificiencies in recurrent aphtae*. J. Oral Pahtol , 1978 , 7 L : 418.