

بررسی اثر درمانی سولفات روی در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی

دکتر حمیدرضا عبدالصمدی[†] - دکتر مینا حامیان**

*استادیار گروه آموزشی بیماری‌های دهان و دندان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان
**دندانپزشک

Title: An investigation on therapeutic effect of zinc sulfate in patients with geographic tongue

Authors: Abdolsamadi H. Assistant professor *, Hamian M. Dentist

Address: * Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Hamedan University of Medical Sciences

Background and Aim: Geographic tongue (GT) is a relatively common lesion which is usually asymptomatic and found during routine examinations. Lesions may be single or multiple and frequently are confined to the dorsal surface and lateral borders of the tongue. Although the cause is unknown, zinc deficiency has been suggested as a possible etiologic factor. The purpose of the present study was to determine the therapeutic effect of zinc sulfate in patients with geographic tongue.

Materials and Methods: This study was a randomized double blind clinical trial performed on 40 cases. 20 patients in experimental group were given zinc sulfate and 20 patients in control group took placebo. Slides were taken at the first day and healing was recorded after 10 days. Data were analyzed using chi-square test with $P < 0.05$ as the limit of significance.

Results: In 16 cases of the experimental group and in 3 cases of the control group signs of healing were observed.

Conclusion: Regarding the role of zinc in epithelial tissues health and development of filiform papillas and in spite of the positive effect of zinc sulfate in treatment of geographic tongue, further investigations concerning its effects on other mucosal conditions are recommended.

Key Words: Geographic Tongue; Zinc Sulfate; Placebo

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 18; No. 4; 2006)

چکیده:

زمینه و هدف: زبان جغرافیایی ضایعه نسبتاً شایعی است که معمولاً بدون علامت بوده و در طی معاینات معمول مشاهده می‌گردد. ضایعات اغلب به صورت منفرد یا متعدد دیده می‌شود و در بیشتر موارد محدود به سطح پشتی و کناره‌های زبان می‌باشد. گاهی بیماران ممکن است از احساس سوزش و درد شکایت داشته باشند و از این جهت نیاز به درمان دارند. اگر چه علت این ضایعه مشخص نیست ولی کمبود روی به عنوان یکی از عوامل احتمالی در ایجاد ضایعات مطرح می‌باشد. هدف از این مطالعه، ارزیابی اثر درمانی سولفات روی در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی است.

روش بررسی: مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که به صورت دو سویه کور انجام شد. تعداد بیماران ۴۰ نفر بود که به ۲۰ بیمار گروه آزمایش، سولفات روی و به ۲۰ بیمار گروه کنترل، دارونما تجویز گردید. در روز اول معاینه از ضایعات اسلاید گرفته شد. بعد از ۱۰ روز بیماران در دو گروه بهبودی یا عدم بهبودی قرار گرفتند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون آماری χ^2 با سطح معنی داری $P < 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

[†] مؤلف مسؤل: نشانی: همدان، میدان فلسطین - دانشگاه علوم پزشکی همدان - دانشکده دندانپزشکی - گروه آموزشی بیماری‌های دهان و دندان
تلفن: ۰۸۱۱ - ۴۲۲۰۹۲۱ - ۴۲۲۰۸۵۰ پست الکترونیکی: abdolsamadi_dent@umsha.ac.ir

یافته‌ها: از ۲۰ بیمار گروه آزمایش، در ۱۶ بیمار و از ۲۰ بیمار گروه کنترل، در ۳ بیمار علائم بهبودی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش روی در سلامت بافت‌های اپی‌تلیالی و تکامل پای‌های نخی شکل و نتایج مثبت قابل توجه داروی سولفات روی در درمان ضایعه زبان جغرافیایی، علاوه بر امکان تجویز آن در درمان این ضایعه، مطالعات بر روی اثر دارو در درمان سایر ضایعات مخاطی پیشنهاد می‌شود.

کلید واژه‌ها: زبان جغرافیایی؛ سولفات روی؛ دارونما

وصول: ۸۳/۱۲/۱۹ اصلاح نهایی: ۸۴/۰۸/۲۹ تأیید چاپ: ۸۴/۰۹/۱۹

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۸، شماره ۴، سال ۱۳۸۴)

مقدمه

زخم‌ها و حفظ سلامت بافت‌های اپی‌تلیالی محرز است (۱۴). روی نقش بسیار حیاتی در فعالیت بیش از ۱۰۰ نوع آنزیم در بدن دارد (۱۵) و جهت ساخت و سنتز پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک ضروری است (۱۶). وجود روی در روند طبیعی رشد و تکامل اعضای تولید مثل، بهبود زخم‌ها و سوختگی‌ها بسیار اهمیت دارد (۱۷، ۱۸، ۱۹). سولفات روی در دسته دارویی مواد معدنی طبقه‌بندی می‌شود و به صورت کپسول‌های ۲۲۰ میلی‌گرمی موجود است. مقدار توصیه شده دارو حدود ۲۰۰-۲۲۰ میلی‌گرم و سه بار در روز می‌باشد، که به صورت خوراکی مصرف می‌شود (۲۰). با توجه به مطالب فوق بر آن شدیم تا اثرات درمانی سولفات روی را در بیماران مبتلا به زبان مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شاهد بود، که به صورت دو سویه کور انجام گرفت. کلیه افرادی که به طور مستمر از تیر ماه سال ۱۳۸۲ به مدت حدود یکسال به دانشکده دندانپزشکی همدان مراجعه کرده و مبتلا به ضایعه زبان جغرافیایی بودند، جامعه آماری مورد بررسی این مطالعه را تشکیل دادند. در واقع بیماران، افراد مبتلا به زبان جغرافیایی بودند که این ضایعه می‌توانست علامت‌دار یا بدون علامت باشد. علامت‌دار بودن ضایعه شامل احساس درد، سوزش، حساسیت در لمس، احساس طعم فلزی و حساسیت

زبان جغرافیایی ضایعه‌ای است که با از دست رفتن پای‌های فیلی‌فرم زبان به صورت نواحی اریتماتوز همراه با حاشیه کراتوتیک مشخص می‌گردد؛ سپس بعد از مدتی حذف شده و در نواحی دیگر ایجاد می‌گردد. این ضایعه بیشتر در خانم‌ها دیده می‌شود (۱). به این جهت با توجه به مشکلاتی از قبیل درد، سوزش، تیر کشیدن زبان، کاهش درک چشایی و ترس و نگرانی بیمار از امکان وجود بدخیمی و یا پیش سرطانی بودن ضایعه و همچنین نگرانی که از نظر زیبایی می‌تواند برای بیمار به وجود آورد، نیازمند درمان است (۳، ۲). علت اصلی ضایعه ناشناخته است و در تحقیقات و بررسی‌های متعدد دلایل احتمالی فراوانی برای آن ذکر شده است (۱، ۴، ۵، ۶، ۷، ۸، ۹).

کمبود ویتامین‌ها، استرس‌های روحی، بیماری‌های قارچی و باکتریال و عوامل آلرژیک می‌توانند از عوامل تأثیر گذار در این ضایعه باشند (۵، ۱۰). همراه بودن این ضایعه با بیماری‌هایی مثل پسوریازیس و درماتیت، سندرم رایتر نیز گزارش شده است (۱۱، ۱۲). در مبتلایان به زبان جغرافیایی آنتی‌ژن‌های HLAB15 شایع می‌باشد (۱۰). حساسیت به فاکتورهای محیطی، سابقه ژنتیکی و الگوی خانوادگی و یک وضعیت تکاملی غیرطبیعی می‌توانند از دیگر عوامل مرتبط با این ضایعه باشند (۱، ۴، ۱۰). از دیگر عوامل مرتبط با این ضایعه می‌توان به کمبود روی اشاره کرد (۱۳). نقش روی در ترمیم

را بر روی خط کشی که از عدد صفر تا ۱۰ درجه بندی شده بود نشان دهند (صفر نشان دهنده عدم وجود درد و سوزش و ۱۰ نشان دهنده شدیدترین درد قابل تصور برای بیمار بود). قبل از شروع درمان و بعد از آن شدت درد و سوزش اندازه‌گیری شد؛ علاوه بر روش فوق به طور همزمان برای یکی از بیماران که کودک ۱۲ ساله ای بود از روش Face Scale (اظهارات بیماران) نیز استفاده گردید. این روش شامل یک پوستر با چندین تصویر است که نمایانگر مقادیر مختلف ناراحتی (distress) بوده و هر تصویر با عددی مرتبط است. این پوستر به صورت یک ستون عددی عمودی (۰-۱۰) در سمت چپ و ۶ چهره کودک با درجه‌های مختلف درد به حالت عمودی در سمت راست است که بیمار شدت درد و سوزش را از روی عکس‌های مورد نظر تعیین و نمره‌گذاری (score) می‌نماید؛ پس از تأیید ضایعه زبان جغرافیایی در هر یک از مراجعان به دانشکده، برای هر یک از آنها پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات فردی، تاریخچه پزشکی و دندانپزشکی و به خصوص تاریخچه وجود زبان جغرافیایی تکمیل گردید و از هر بیمار در همان جلسه اسلاید تهیه شد و ۱۰ روز بعد از مصرف دارو یا دارونما هم دوباره اسلاید تهیه گردید. در آخر قضاوت بالینی معاینه کننده و اظهارات خود بیماران به عنوان معیاری برای سنجش و ارزیابی میزان بهبودی بیمار در نظر گرفته شد. داروی سولفات روی به صورت کپسول‌های ۲۲۰ میلی‌گرمی است که برای هر بیمار گروه آزمایش به مدت ۱۰ روز، روزی ۱ عدد بعد از صرف غذا تجویز شد. با توجه به این که دارونما از نظر شکل ظاهری، رنگ، بو، وزن و سایر خصوصیات باید مشابه داروی اصلی باشد، دارونمای در نظر گرفته شده در این مطالعه لاکتوز بود که در کپسول‌های خالی با حجم ۲۵۰ میلی‌گرم و با وزن ۲۲۰ میلی‌گرم با همان رنگ و اندازه داروی سولفات روی تهیه شد. به منظور بالا بردن دقت مطالعه و یکسان بودن دارونماها با هم و حداکثر تشابه ظاهری آنها با داروی سولفات روی کار تهیه آن توسط پرسنل

به دنبال مصرف مواد غذایی محرک مانند گوجه‌فرنگی، بادنجان و ادویه‌ها بود؛ همچنین از آنجا که سولفات روی از نظر خطر مصرف در دوره حاملگی از جمله داروهای رده C* محسوب می‌شود، خانم‌های باردار در این مطالعه شرکت داده نشدند. در این مطالعه مصرف داروی سولفات روی به عنوان متغیر مستقل از نوع متغیرهای کیفی با مقیاس اسمی دو حالتی و بهبودی عارضه زبان جغرافیایی به عنوان متغیر وابسته از نوع متغیرهای کیفی با مقیاس اسمی دو حالتی بود. بر اساس نتایج مطالعات پایلوت که بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به زبان جغرافیایی به عنوان گروه آزمایش و ۱۰ بیمار مبتلا به زبان جغرافیایی به عنوان گروه کنترل انجام شد، با استناد به فرمول تعیین حجم نمونه در مطالعات کارآزمایی بالینی حجم نمونه برابر با ۴۰ نفر تعیین گردید؛ در ضمن سعی شد که بیماران و گروه کنترل از نظر سن و جنسیت با یکدیگر یکسان سازی شوند؛ زیرا میزان روی سرم طبیعی در سنین مختلف و بر اساس جنسیت متفاوت می‌باشد، به طوری که در نوزادان کمترین میزان و در مردان بالغ بیشترین میزان روی در سرم وجود دارد. با توجه به این که مواردی از بیماری‌های سیستمیک از جمله اختلالات شدید کلیوی وجود دارند که میزان روی سرم در آنها کاهش پیدا می‌کند و یا افرادی که دارای علائمی از جمله کوتولگی (dwarfism) هستند، دچار درجاتی از کمبود روی می‌باشند (۱۴)، در این تحقیق این افراد از مطالعه خارج شدند. در نهایت روش تقسیم بیماران به دو گروه کنترل و آزمایش به صورت تصادفی انجام شد و آزمایشگر و معاینه کننده از چگونگی تقسیم بندی و نوع ماده مصرفی توسط هر یک از بیماران اطلاعی نداشتند. ابتدا به بیماران توضیحات لازم در خصوص بیان درد و سوزش با مقیاس VAS (Visual Analogue Scale) داده شد و از بیماران خواسته شد که شدت درد و سوزش ناشی از ضایعات

مطالعات در حیوانات نشان داده است که این دارو بر روی جنین اثرات جانبی دارد ولی مطالعات در انسان کافی نیست؛ با این حال منافع استفاده از دارو در زنان حامله ممکن است در مقابل خطرات احتمالی آن بیشتر باشد

از ۱۱ بیماری که سابقه مصرف دارویی غیر از سولفات روی داشتند، ۴ نفر معادل ۳۶/۳٪ علائم بهبودی را گزارش کردند و در ۷ نفر معادل ۶۳/۷٪ علائم بهبودی مشاهده نگردید. در ۳ نفر، معادل ۷/۵٪ وجود یک یا چند عامل بهبودبخش ضایعه گزارش شد و در ۳۷ نفر، معادل ۹۲/۵٪ وجود چنین عواملی گزارش نشد. ۱۷ نفر، معادل ۴۲/۵٪ دارای سابقه تغییر شدت علائم و اندازه ضایعه بوده و ۲۳ نفر، معادل ۵۷/۵٪ تغییر شدت علائم و اندازه ضایعه را گزارش نکردند. در ۱۳ نفر، معادل ۳۲/۵٪ وجود زبان جغرافیایی در دیگر اعضای خانواده یا بستگان نزدیک گزارش شده و ۲۷ نفر معادل ۶۷/۵٪ عدم وجود ضایعه در دیگر اعضای خانواده یا بستگان نزدیک را گزارش نمودند.

بحث و نتیجه گیری

زبان جغرافیایی یکی از شایعترین ضایعاتی است که در اغلب موارد بر روی سطح پشتی و طرفی زبان ایجاد می‌شود؛ ولی در مواردی دیده شده که بیمار با مشکلاتی از قبیل درد و احساس سوزش و تیر کشیدن زبان مواجه است که می‌توان به کمک روش‌هایی از جمله VAS و FS نسبت به اندازه‌گیری آنها اقدام نمود (۲۲،۲۱). در برخی موارد وسعت ضایعه می‌تواند سبب ایجاد ناراحتی برای بیمار از نظر زیبایی شده و نیز پایدار بودن ضایعه و گاهی وجود آن به مدت چندین سال موجب نگرانی بیمار از امکان وجود بدخیمی و یا پیش سرطانی بودن ضایعه می‌شود. با توجه به مطالب ذکر شده، لزوم یافتن راهی برای درمان این ضایعه به خوبی احساس می‌شود. از سوی دیگر در مطالعات متعدد روشهای درمانی متفاوتی پیشنهاد شده است که با توجه به ناشناخته بودن دلیل اصلی ضایعه هیچ یک از درمان‌های انجام شده مورد تأیید قطعی قرار نگرفته است.

در مطالعات بالینی متعدد نقش عنصر روی به عنوان یک عامل ضروری برای حفظ سلامتی بافت‌های اپی‌تلیال به

داروخانه بهزیستی و با کمک ترازوی دیجیتالی صورت گرفت. اطلاعات جمع آوری شده توسط آزمون chi-square با سطح معنی داری $P < 0/05$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج پژوهش انجام شده نشان داد که از ۲۰ بیمار مصرف کننده سولفات روی، ۱۶ نفر، معادل ۸۰٪ بهبودی یافتند و عدم پاسخ به درمان در ۴ بیمار معادل ۲۰٪ مشاهده گردید؛ همچنین از ۲۰ بیمار مصرف کننده دارونما در ۳ بیمار، معادل ۱۵٪ بهبودی و در ۱۷ بیمار، معادل ۸۵٪ عدم بهبودی مشاهده گردید (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میزان بهبودی (پاسخ به درمان در اثر مصرف سولفات روی) در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی

گروه‌ها	پاسخ به درمان تعداد (%)	عدم پاسخ به درمان تعداد (%)	جمع تعداد (%)	Pvalue
سولفات روی	۱۶ (۸۰)	۴ (۲۰)	۲۰ (۱۰۰)	
دارونما	۳ (۱۵)	۱۷ (۸۵)	۲۰ (۱۰۰)	P=0.000
جمع	۱۹ (۴۷/۵)	۲۱ (۵۲/۵)	۴۰ (۱۰۰)	

در این مطالعه از ۴۰ بیمار مورد بررسی ۱۲ نفر، معادل ۳۰٪ بیماران مذکر و ۲۸ نفر، معادل ۷۰٪ مونث بودند؛ در ضمن ۳۸ نفر، معادل ۹۵٪ از وجود این ضایعه بر روی سطح زبان خود مطلع بودند و ۲ نفر، معادل ۵٪ از وجود ضایعه اطلاعی نداشتند. در ۱۲ نفر، معادل ۳۰٪، ضایعه با علائمی از قبیل درد و سوزش و تیر کشیدن زبان همراه بود و ۷۰٪ بیماران فاقد علامت بودند. در این مطالعه ۱۲ نفر، معادل ۳۰٪ از بیماران سابقه مراجعه به پزشک جهت درمان را داشتند و ۲۸ نفر، معادل ۷۰٪ به پزشک مراجعه نکرده بودند. ۱۱ نفر، معادل ۲۷/۵٪ از بیماران قبل از شرکت کردن در این تحقیق سابقه مصرف دارویی غیر از سولفات روی را داشتند و ۲۹ نفر معادل ۷۲/۵٪ دارویی مصرف نکرده بودند.

کاهش روی در میزان کراتین اپی‌تلیوم مخاط باکال موش‌ها انجام شد، نشان داد در اپی‌تلیوم مخاط باکال در موش‌های گروه‌های آزمایش لایه کراتین از بین رفت (۲۵).

در مطالعه دیگری بر روی تغییرات ساختمانی در اپی‌تلیوم مخاط باکال خرگوش‌های در معرض کاهش روی، تخت شدن پاپی‌های نخی شکل زبان و پاراکراتوزیس بر روی سطح زبان و نیز در مخاط گونه دیده شد (۲۶).

در بررسی تغییرات ساختار مخاط دهان خرگوش‌های در معرض کمبود روی در دانشکده دندانپزشکی لندن که توسط Chen انجام شد، از دست رفتن اشتها، کاهش وزن، ریزش مو، پاراکراتوزیس، سطح اپی‌تلیوم و مرگ سلولی در لایه‌های خاردار مشاهده شد (۲۷).

نکته مهم در تحقیق حاضر این است که علاوه بر امکان تجویز داروی سولفات روی در مبتلایان به زبان جغرافیایی و انتظار به دنبال داشتن نتایج بهبودی قابل توجه ناشی از آن می‌توان از این دارو در سایر ضایعات و زخم‌های مخاط دهان و زبان که علت شناخته شده و درمان به اثبات رسیده‌ای ندارند، نیز سود جست. از آنجا که نتایج به دست آمده از این مطالعه تأییدی بر یافته‌های پژوهش‌های قبلی در رابطه با نقش عنصر روی در حفظ سلامت بافت‌های اپی‌تلیالی می‌باشد و نتیجه درمان بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی با داروی سولفات روی رضایت بخش بوده است؛ بنابراین توصیه می‌شود که داروی مذکور در درمان این ضایعه توسط دندانپزشکان تجویز شود.

اثبات رسیده است (۱۳)؛ بنابراین احتمال دارد تجویز روی در بیماران مبتلا به زبان جغرافیایی باعث بهبودی گردد (۳، ۲۰).

تاکنون در هیچ مطالعه‌ای امکان تعیین یک علت خاص و قطعی برای ضایعه زبان جغرافیایی وجود نداشته است و دلایل گوناگونی از جمله فشارهای روانی، استرس‌های روحی، کمبودهای تغذیه‌ای، آلرژی، ارث و ژنتیک، نقص سیستم ایمنی و بیماری‌های سیستمیک مثل دیابت ذکر شده است. بدیهی است که در صورت مشاهده بهبودی در اثر مصرف سولفات روی نمی‌توان با قاطعیت اظهار نمود که علت اصلی وجود ضایعه کمبود سطح روی در سرم بیمار بوده است؛ بلکه تنها می‌توان گفت که ضایعه به هر دلیلی از دلایل احتمالی مطرح شده در مطالعات بالینی قبلی که بروز کرده باشد، داروی سولفات روی می‌تواند به صورت علامتی سبب بر طرف شدن آن شود. با توجه به نتیجه به دست آمده که در ۸۰٪ بیماران مورد مطالعه بهبودی مشاهده شد، فرضیه مورد پژوهش به اثبات رسید؛ همچنین تنها در ۱۵٪ از بیماران مورد مطالعه با مصرف دارونما، علائم بهبودی مشاهده شد که این نتیجه نیز عامل دیگری در تقویت فرضیه مورد پژوهش می‌باشد. مطالعه‌ای که در دانشکده دندانپزشکی شیکاگو توسط Ashrafi و Al-Naief بر روی تغییرات ناشی از رژیم غذایی با حداقل میزان روی در تجمع گرانول‌های پوشاننده غشای اپی‌تلیالی در گونه موش‌ها انجام شد، نشان داد که بعد از ۹ روز اپی‌تلیوم نرمال اورتوکراتینیزه به صورت پاراکراتینیزه درآمد (۲۴). مطالعه دیگری که در دانشکده دندانپزشکی شیکاگو توسط Hsu و همکاران در رابطه با تأثیر

منابع:

- 1- Neville Brand W. Oral & Maxillofacial Pathology. 2nd ed W.B. Saunders co; 2002: 677-8.
- 2- Greenberg M, Glick M. Burket's Oral Medicine: Diagnosis & Treatment. 10th ed. Philadelphia BC Decker; 2003: 115-16.
- 3- Crispian S. Handbook of Oral Disease, Diagnosis & Treatment. 1st ed. UK. Martin Dunitz Ltd; 1999: 367-72.
- 4- Cawson RA. Essentials of Oral Pathology & Oral Medicine. 7th ed. Elsevier science limited co; 2002: 250-55.
- 5- Redman RS, Shapiro BL, Gorlin RJ. Hereditary component in etiology of benign migratory glossitis. Am J Hum Genet 1972; 24: 124-33.

- 6- Redman RS, Vance FL, Gorlin RJ, Pengler FD, Meskin LH. Psychological component in the etiology of geographic tongue. *J Dent Res* 1966; 45: 1403-8.
- 7- Dawson TA, Pielou WD. Geographic tongue in three generations *Br J Derm* 1986; 79: 678-81.
- 8- Marks R, Simons M. Geographic tongue: A manifestation of atopy. *Br J Derm* 1996; 101: 159-62.
- 9- Murrah VA. Diabetes mellitus and associated oral manifestations: a review. *J Oral Pathol* 1985; 14: 271-81.
- 10- Regezi J, Sciubba J. Oral pathology clinical pathology correlations, W.B. Saunders Co. 3rd ed. 1999: 113-4.
- 11- Pimlott SJ. Salicylic acid in alcohol in the treatment of benign superficial migratory glossitis. *J oral Med* 1984 39: 192-3.
- 12- Boozer CH, Langland OE, Guillory MB. Benign migratory glossitis associated with lichen planus. *J Oral Med* 1974; 29: 58-9.
- ۱۳- عبدالصمدی حمیدرضا (استاد راهنما)، دهدید هژیر. تعیین میزان روی سرم در مبتلایان به زبان جغرافیایی. پایان نامه شماره ۱۸۲. دانشکده دندانپزشکی. دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان. سال تحصیلی ۸۱-۱۳۸۰.
- 14- Shafer WG, Hine MK, Levy B. A Textbook of Oral Pathology W.B Saunders co. Philadelphia, 4th ed. 1983: 534-6.
- 15- Correll RW, Wescott WB, Jensen JL. Nonpainful, erythematous, circinate lesions of a protean nature on a fissured tongue. *J Am Dent Assoc* 1984; 109: 90-1.
- 16- Kowitz GM, Lucotort FM, Chemick HM. Effects of mouthwashes on the oral soft tissue. *J Oral Med* 1996; 31: 47-50.
- 17- Hume WJ. Geographic stomatitis: a critical review. *J Dent* 1975; 3: 25-43.
- 18- Banocxy J, Szavo L, Csiba A. Migratory glossitis: A clinical histological review of seventy cases. *Oral Surg* 1995; 39: 113-21.
- ۱۹- بهجو شاهین، غفاری کتابون، مومنان امیرعباس. فرهنگ مصرف داروها. چاپ دوم. تهران: نشر بهجو؛ ۱۳۸۱.
- ۲۰- حاجی بابایی ملوک، جاویدان نژاد صادق. اطلاعات دارویی بالینی داروهای ژنریک ایران. چاپ سوم. تهران: انتشارات علوم دانشگاهی؛ ۱۳۷۶.
- ۲۱- واعظ مهدوی محمدرضا. دیباچه‌ای بر روش شناسایی مطالعات و پژوهش‌های درد. ایران، چاپ اول. تهران: انتشارات دانشگاه شاهد؛ ۱۳۷۴.
- 22- Wall PD, Melzack R. Textbook of Pain. 3rd ed, Livingstone CH. USA 1994: 303-50.
- 23- Maragou P, Ivanyi L. Serum zinc levels in patients with burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 447-50.
- 24- Al- Naief NA, Ashrafi SH. Time-related changes induced by zinc-deficient diet in the concentration of rat cheek epithelial membrane-coating granules. *Arch Oral Biol* 1995; 40: 717-22.
- 25- Hsu DJ, Daniel HC, Gerson SJ. Effect of zinc deficiency on keratins in buccal epithelium of rats. *Arch Oral Biology* 1991; 36: 759-63.
- 26- Joseph CE, Ashrafi SH, Waterhouse JP. Structural changes in rabbit oral epithelium caused by zinc deficiency. *J Nutr* 1981; 111: 53-57.
- 27- Chen Sow-Yeh. Morphological alterations of oral mucosa in zinc-deficient rabbits. *Arch oral Biokogy*, 1980; 25: 377-85.