

بررسی مقادیر ایمونوگلوبولین‌های M,G,A و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان در سرم خون بیماران مبتلا به آفت راجعه دهان در کلینیک‌های دندانپزشکی شهر اصفهان سال ۱۳۷۹

دکتر پریچهر غلیانی اصفهانی* - دکتر بهنام خرمی**

* استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان
** دندانپزشک

Title: Evaluation of serum immunoglobulins (A,G,M) and complement components (C₃ C₄) in Isfahan dental clinics patients with recurrent aphthous stomatitis

Authors: Ghalayani Isfahani P. Assistant Professor*, Khorami B. Dentist

Address: *Dept of Oral Medicine. Faculty of Dentistry. Isfahan University of Medical Sciences

Abstract: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an oral mucous lesion in patients with no other signs of disease. Investigators have always notified the role of immune system especially humoral immunity in aphthous immunopathogenesis. The aim of this case-controlled study was to measure amount of serum immunoglobulins (A,G,M) and complement component (C₃ C₄) in patients with RAS and to evaluate any relation between differences in these factors and pathogenesis of RAS. Immunoglobulins (A,G,M) and complement components (C₃ C₄) of 50 patients with RAS was measured using single radial immuno diffusion technique. The results were compared with immunoglobulins (A,G,M) and complement components (C₃ C₄) of 50 healthy people whom were similar in age and sex with the patients group. Results showed that the patients group had higher level of IgA and IgM while serum IgG was similar in both groups. The C₃ was lower in aphthous patients while no significant difference was found in amount of C₄. The sex had no significant effect on serum level of measured factors. From the results it can be concluded that the humoral immunity reaction has an important role in immunopathogenesis of RAS. This humoral response might accurse as a result of cellular immunity reaction.

Key Words: Immunoglobulins- Complement- Aphthous

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 13, No:3-4, 2001)

چکیده

استئوماتیت آفتی راجعه عبارت است از بروز زخمهای عودکننده در مخاط دهان بیمارانی که هیچ‌گونه علائمی از بیماریهای دیگر ندارند. نقش سیستم ایمنی و بخصوص سیستم ایمنی هومورال در ایمونوپاتوژنز آفت، مورد توجه محققین بوده است؛ این مطالعه در زمینه ایمونولوژی این بیماری با روشی دیگر و حجم نمونه‌ای بیشتر از سایر تحقیقات انجام شده است. هدف از این مطالعه (مورد-شاهدی) بررسی مقادیر ایمونوگلوبولین‌های M,G,A و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان و ارتباط بین تغییر فاکتورهای فوق در پاتوژنز آفت راجعه دهان می‌باشد که با استفاده از تکنیک Single Radial Immuno Diffusion در ۵۰ بیمار مبتلا به آفت راجعه از نوع مینور مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل با گروه شاهد شامل ۵۰ فرد سالم که از لحاظ سن و جنس با گروه بیمار کاملاً مشابه بودند، مقایسه شد. نتایج این مقایسه نشانگر موارد زیر بود:

- ۱- میزان بالاتر مقادیر IgA و IgM سرم خون بیماران مبتلا به آفت؛ در حالی که میزان IgG در دو گروه مشابه بود.
 - ۲- میزان پایین تر مقادیر C3 کمپلمان سرم بیماران مبتلا به آفت؛ در حالی که در میزان C4 تفاوتی مشاهده نشد.
 - ۳- میزان شاخصهای مورد مطالعه در زنان و مردان تفاوت معنی داری نداشت.
- با توجه به نتایج به دست آمده، به نظر می رسد واکنش ایمنی هومورال نقش مهمی در بروز زخمهای آفتی و به عبارت دیگر در ایمونوپاتوژنز بیماری آفت داشته باشد که البته این واکنش احتمالاً متعاقب واکنش ایمنی سلولی به وقوع می پیوندد.
- کلید واژه ها: ایمونوگلوبولین ها - کمپلمان - آفت

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۳، شماره ۳-۴، سال ۱۳۷۹)

مقدمه

(۶،۴). این تغییرات با نقش فاکتورهای تنظیم کننده ایمنی (Immuno Modulators) مانند لنفوکین ها توجیه می شود (۶)؛ از طرف دیگر بی نظمی سیستم ایمنی هومورال در بیماران مبتلا به آفت راجعه به صورت تغییر نسبت در میزان کمپلمان ها، ایمونوگلوبولین ها و کمپلکس های ایمنی مشاهده شده است (۷). مطالعات معدودی در زمینه تغییرات سطح کمپلمان انجام شده است که در آنها تغییر سطح کمپلمان سرم ناچیز ارزیابی شده است ولی رسوب کمپلمان در بافت ضایعه آفت و اطراف عروق خونی ناحیه ای دیده می شود (۱۰،۹،۸).

افزایش کمپلکس های ایمنی در سطح سرمی، یافته دیگری است که در بعضی مطالعات گزارش شده است (۱۱،۸).

هدف از این مطالعه عبارت است از بررسی سطح سرمی ایمونوگلوبولین های M, G, A و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان در ۵۰ بیمار دچار آفت راجعه از نوع مینور و مقایسه با ۵۰ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه بیمار مشابه بودند.

روش بررسی

در مقطع زمانی شش ماه (در زمستان سال ۱۳۷۸ و بهار سال ۱۳۷۹) تمامی بیماران مراجعه کننده به کلینیک های

استئوماتیت آفتی راجعه عبارت است از بروز زخمهای عودکننده در مخاط دهان بیمارانی که هیچ گونه علائمی از بیماریهای دیگر ندارند (۱). میزان شیوع آن بین ۱۱ تا ۲۰٪ گزارش شده است (۲). این ضایعات در خانمها شایعتر از آقایان است و در بیشتر بیماران در سه دهه اول زندگی بروز می کند (۲). این زخمهای عودکننده، دردناک هستند و به صورت منفرد یا متعدد بروز می کنند (۳).

زخم آفتی راجعه به صورت گرد یا بیضی متقارن و کم عمق بروز می کند که توسط غشای خاکستری رنگی پوشیده شده است. این زخمها بر حسب تظاهر بالینی به سه دسته کوچک، بزرگ و شبه هرپسی تقسیم می شوند (۳).

با وجود مطالعات انجام شده، اتیولوژی این بیماری نامشخص مانده است ولی نوعی عدم تعادل در سیستم ایمنی در بیماران دچار آفت راجعه در مقایسه با افراد سالم گزارش شده است (۴). این عدم تعادل از یک طرف در سیستم ایمنی سلولی تظاهر می یابد که به صورت تغییرات نسبت لنفوسیت CD4⁺ به CD8⁺ مشاهده می شود؛ به طوری که در هنگام بروز زخم نسبت CD4 به CD8 در بافت ضایعه کاهش می یابد (۶،۵،۴)؛ همچنین این تغییر در نسبت لنفوسیت های خون محیطی نیز مشاهده می شود

است که حاوی مخلوطی هموزن از ژل آگار با آنتی‌بادی ضد یک ایمونوگلوبولین یا کمپلمان است. پلیت حاوی ۱۲ سوراخ است که درون هر سوراخ به مقدار و غلظت مناسب از سرم بیمار مطابق دستورالعمل کیت ریخته می‌شود و پس از زمان انکوباسیون به علت واکنش آنتی‌ژن - آنتی‌بادی رسوب قابل رویت حلقه‌واری در اطراف سوراخ دیده می‌شود. مجذور قطر حلقه رسوبی با تیترا آنتی‌بادی یا کمپلمان سرم متناسب است. با استفاده از نمونه‌های استاندارد شامل ۳ نمونه با غلظت از قبل تعیین شده پس از خواندن قطر حلقه رسوبی آنها منحنی رابطه مجذور قطر - غلظت رسم می‌شود. با استفاده از این منحنی سایر ایمونوگلوبولین‌ها یا کمپلمان‌های مورد ارزیابی قابل سنجش خواهند بود. مطابق دستورالعمل شرکت بیوژن با استفاده از سرنگ هامیلتون درون هر سوراخ مربوط به کیت IgM و C₄ به مقدار ۵μl و از سرم یا استاندارد، درون هر سوراخ مربوط به کیت IgA و C₃ به مقدار ۲μl از سرم یا استاندارد و درون هر سوراخ مربوط به کیت IgG به مقدار ۲μl از سرم یا استاندارد ۱۱ بار رقیق شده، ریخته می‌شود. پس از گذشت ۴۸ تا ۷۲ ساعت، زمان انکوباسیون با استفاده از ذره‌بین چشمی قطر رسوب خوانده می‌شود و مجذور آن عدد بر روی منحنی برده می‌شود.

ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان‌های مورد سنجش در دو گروه مورد و شاهد اندازه‌گیری شد و نتایج در دو جدول جداگانه ثبت گردید. میانگین مقادیر به دست آمده از دو گروه با استفاده از آزمون t-test مقایسه شدند.

یافته‌ها

توزیع فراوانی جنس و سن در دو گروه مورد و شاهد کاملاً یکسان بود (جدول شماره ۱) و میانگین مقادیر شاخص‌های اندازه‌گیری شده، در دو گروه مورد و شاهد با هم

دندانپزشکی شهر اصفهان بررسی و از بین آنها ۵۰ بیمار مبتلا به ضایعات آفت راجعه دهان مشخص و جهت مطالعه انتخاب شدند. نوع نمونه‌گیری انتخابی بود و معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: راجعه‌بودن ضایعه، مینور بودن نوع ضایعه، عدم ابتلا به بیماری‌های سیستمیک نظیر آگرانولوسیتوز، نوتروپنی دوره‌ای، سندرم بهجت، Crohn و Coeliac که ایجاد ضایعات شبه‌آفتی می‌کنند (۱۲) و همچنین عدم استفاده از داروهایی نظیر استرپتومایسین، تتراسیکلین، نمک‌های طلا و ... که باعث واکنش لیکنوئیدی قابل اشتباه با ضایعات آفتی می‌شوند (۱۲). نمونه‌گیری از هر بیمار در زمان مشاهده ضایعات مشخص آفت به صورت زخم گرد یا بیضی متقارن و کم‌عمق که توسط غشای خاکستری‌رنگ پوشیده شده بود، انجام شد (۳)؛ به علاوه ۵۰ نفر مراجعه‌کننده به کلینیک‌های مذکور که فاقد ضایعات آفتی بودند و از نظر سن و جنس و معیارهای ورود به مطالعه مشابه گروه آزمایش بودند، در همان مقطع زمانی به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. از افراد گروه آزمایش و شاهد میزان ۵cc خون گرفته شد. سطح سرمی ایمونوگلوبولین‌های M,G,A و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان با روش SRID اندازه‌گیری شد.

تکنیک^۱ Single Radial Immuno Diffusion(SRID)

در این مطالعه برای اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌های M,G,A و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان از کیت‌های شرکت بیوژن استفاده شد.

میزان هر ایمونوگلوبولین یا کمپلمان توسط کیت جداگانه‌ای اندازه‌گیری می‌شود. هر کیت به صورت پلیتی

^۱ مطالب مربوط به تکنیک SRID از بروشور کیت‌های شرکت بیوژن اقتباس شده است.

بحث

این تحقیق به منظور بررسی نقش ایمونوگلوبولین‌های MGA و اجزای C₃ و C₄ کمپلمان در شهر اصفهان، در بیماران مبتلا به آفت مینور انجام شد. در این تحقیق تعداد افراد مبتلا به آفت ۵۰ نفر و تعداد افراد سالم یا غیر مبتلا به آفت نیز ۵۰ نفر بود؛ در حالی که در سایر تحقیقات تعداد بیماران مورد مطالعه کمتر و فاقد گروه شاهد بوده‌اند (۱۱،۷)؛ همچنین در این تحقیق فقط افراد مبتلا به آفت مینور وارد مطالعه شدند؛ در حالی که در سایر تحقیقها بیماران مبتلا به آفت مینور، آفت ماژور و سندرم بهجت بودند (۱۱،۸،۷).

در این تحقیق از روش SRID جهت اندازه‌گیری میزان شاخصهای مورد مطالعه استفاده شد؛ در حالی که در سایر تحقیقها از روش رسوب C₃ در بافت آسیب‌دیده توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس (۱۰،۹) و روش آگلوتیناسیون و پرسپیتاسیون (۱۱،۷) که دارای دقت کمتری هستند، استفاده شده بود. در این تحقیق تأثیر جنس بر تغییرات شاخصهای مورد مطالعه نیز بررسی شد؛ در حالی که در سایر تحقیقها این عامل مدنظر قرار نگرفته است (۱۱،۸،۷)؛

یک بار صرف‌نظر از جنسیت، بار دیگر صرف‌نظر از بیمار بودن و با توجه به جنسیت و بار دیگر با توجه به بیمار بودن مقایسه شدند (جدولهای شماره ۲، ۳، ۴).

مقایسه شاخصهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد نشان داد که در گروه مورد مقادیر IgM و IgA بالاتر و میزان C₃ پایین‌تر از گروه شاهد بود ولی مقادیر IgG و C₄ در گروههای مورد و شاهد مشابه بود؛ همچنین مقایسه میزان شاخصهای مذکور در دو جنس صرف‌نظر از بیمار یا سالم بودن نشان داد که مقادیر تمام شاخصها به جنس ارتباط ندارد و مقایسه میزان شاخصها در گروههای مورد و شاهد با توجه به جنسیت نشان داد که در گروه مورد میزان شاخصهای IgM و IgA بالاتر و میزان C₃ پایین‌تر بود؛ در حالی که میزان شاخصهای IgG و C₄ مشابه بودند (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی جنس و سن در دو گروه مورد و شاهد

جنس	مورد		شاهد		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	۱۹	۲۸	۱۹	۲۸	۳۸	۳۸
زن	۳۱	۶۲	۳۱	۶۲	۶۲	۶۲
جمع	۵۰	۱۰۰	۵۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین C₃ و C₄، IgG، IgA، IgM سرم گروههای مورد شاهد

پارامترهای آماری	C ₃ % mg	C ₄ % mg	IgG % mg	IgA % mg	IgM % mg	نوع گروه مقایسه شونده
میانگین X	۱۱۹/۸	۳۰/۹	۱۴۹۰/۴	۳۲۹/۲	۲۴۶/۷	گروه بیماران دچار آفت راجعه (مورد)
Range	۵۸-۱۸۴	۱۵-۵۳	۷۴۰-۲۸۶۰	۱۷۰-۵۵۲	۸۰-۴۲۰	
انحراف معیار	۲۵/۳	۸/۳	۴۵۵/۵	۱۸۲/۵	۸۸/۳	
میانگین X	۱۳۶/۶	۳۵/۷	۱۴۶۳/۸	۲۲۱/۵	۱۶۳/۵	گروه شاهد
Range	۸۲-۲۲۰	۱۸-۷۳	۷۸۰-۱۹۲۰	۱۴۵-۳۲۵	۶۸-۳۴۸	
انحراف معیار	۳۲/۲	۱۷	۲۹۵/۹	۵۴/۵	۶۱/۲	
آزمون t	۲/۹	۱/۸	۰/۳	۴	۵/۴	آزمون آماری
P.value	۰/۰۰۵	۰/۰۷	۰/۷	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	
نتیجه	S	NS	NS**	S	S*	

*S: Significant

**NS: Not Significant

Bagg و همکاران در سال ۱۹۸۶ بدون تغییر ماندن میزان ایمونوگلوبولین‌ها را گزارش کرده‌اند (۱۱)؛ اما نتایج تحقیقات Guven در سال ۱۹۸۸ با نتایج تحقیق حاضر در مورد بالاتر بودن میزان IgM و IgA کاملاً همخوانی دارد (۱۵). Silberman و Brody در سال ۱۹۶۹ پایین‌تر بودن میزان IgA را گزارش کرده‌اند (۱۵)؛ همچنین Vicente و همکاران در سال ۱۹۹۶ کاهش زیر گروه IgG2 را گزارش نموده‌اند (۱۶). در تحقیق حاضر میزان تغییرات ایمونوگلوبولین‌ها و اجزای کمپلمان در دو جنس مشابه بود. با توجه به دو یافته فوق می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که جنسیت در تغییرات شاخصهای فوق دخالت ندارد. تأیید این نتیجه‌گیری تجزیه و تحلیل سوم که مقایسه گروههای مورد و شاهد با در نظر گرفتن جنسیت بود، همین نتیجه را می‌رساند؛ بدین معنی که همان تغییرات میزان ایمونوگلوبولین‌های A و M و جزء C₃ کمپلمان در این تجزیه و تحلیل نیز منعکس است.

لذا با توجه به تفاوت‌های کلی ذکرشده فوق، به نظر می‌رسد نتایج حاصل از این تحقیق دارای اعتبار در خور توجهی نسبت به سایر تحقیق‌های انجام شده باشد. همان‌گونه که نتایج نشان می‌دهند، در بیماران مبتلا به آفت صرف‌نظر از جنسیت در مقایسه با گروه شاهد میزان ایمونوگلوبولین‌های A و M مقادیر بالاتر و جزء C₃ کمپلمان مقادیر پایین‌تری را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از این تحقیق با نتیجه‌گیری Oshima در سال ۱۹۶۳ تا حدودی مطابقت دارد (۷)؛ زیرا وی بالاتر بودن تمام ایمونوگلوبولین‌ها را گزارش کرده است؛ ولی در تحقیق حاضر فقط IgM و IgA بالاتر بودند؛ همچنین با نتایج گزارش Lehner در سال ۱۹۶۹ در مورد بالاتر بودن IgA مطابقت دارد؛ البته وی بالاتر بودن میزان IgA را نیز گزارش کرده است که در تحقیق حاضر میزان آن بدون تغییر باقی مانده بود (۱۳). Ben-Aryeh و همکاران در سال ۱۹۷۶ (۱۴) و Abdou در سال ۱۹۷۸ (۷) و نیز

جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار شاخصهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

شاخص	مورد				شاهد			
	مرد		زن		مرد		زن	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
IgA	۳۵۱/۳	۹۲/۱	۳۱۵/۷	۲۲۰/۹	۲۱۸/۵	۵۴/۳	۲۲۳/۲	۵۵/۲
IgG	۱۴۰۵/۲	۲۲۰/۸	۱۵۴۲/۵	۵۴۹/۷	۱۵۶۶/۶	۳۱۱/۱	۱۴۰۵/۹	۲۷۵/۳
IgM	۳۵۰/۷	۸۷/۹	۲۴۱/۱	۸۹/۵	۱۵۹/۳	۵۶/۵	۱۶۵/۸	۶۴/۴
C ₃	۱۱۸/۱	۲۶	۱۲۰/۹	۲۵/۱	۱۳۴/۲	۳۷/۵	۱۳۸	۲۹/۳
C ₄	۳۲/۳	۷/۳	۳۰	۸/۸	۳۴/۲	۱۶/۷	۳۶/۶	۱۷/۴

جدول شماره ۴- مقایسه شاخصهای مورد مطالعه در دو گروه مورد و شاهد (براساس آنالیز واریانس دوطرفه)

شاخص	IgA	IgG	IgM	C ₃	C ₄
گروه	(P<.۰/۰۰۱) S	(P=.۰/۹۷۶) NS	(P<.۰/۰۰۱) S	(P= .۰/۰۱۰) S	(P=.۰/۱۰۴) NS
جنس	(P=.۰/۶۳۳) NS	(P= .۰/۶۵۶) NS	(P=.۰/۳۰۰) NS	(P=.۰/۸۷۳) NS	(P=.۰/۵۰۷) NS
گروه- جنس	(P<.۰/۰۰۱) S	(P=.۰/۹۰۵) NS	(P<.۰/۰۰۱) S	(P=.۰/۰۳۴) S	(P=.۰/۲۱۴) NS

نتیجه گیری

به طور خلاصه و با توجه به نتایج به دست آمده مبنی بر بالاتر بودن مقادیر IgA و IgM و پایین تر بودن جزء C₃ کمپلمان در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهان در مقایسه با گروه شاهد، به نظر می رسد واکنش ایمنی هومورال نقش مهمی در بروز زخمهای آفتی و به عبارت دیگر در ایمونوپاتوژنز بیماری آفت داشته باشد که البته این واکنش احتمالاً متعاقب واکنش سلولی به وقوع می پیوندد.

نتیجه گیری کلی از تجزیه و تحلیل اطلاعات به دست آمده از این تحقیق، نشان داد که در بیماران مبتلا به آفت مینور در مقایسه با گروه شاهد:

۱- مقادیر IgA و IgM سرم خون بیماران مبتلا به آفت بالاتر بود؛ در حالی که میزان IgG در دو گروه مشابه بود.

۲- مقادیر جزء C₃ کمپلمان سرم بیماران مبتلا به آفت پایین تر بود؛ در حالی که در میزان جزء C₄ کمپلمان تفاوتی مشاهده نشد.

۳- میزان شاخصهای مورد مطالعه در زنان و مردان تفاوت معنی داری نداشت.

منابع:

- 1- Lynch MA. Burket's Oral Medicine: Diagnosis and Treatment. 9th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1994: 26-29.
- ۲- سوامز؛ ساتون. آسیب شناسی فک و دهان. ترجمه حمید تقی لو. زیر نظر نصرت اله عشقپار. تهران: مؤسسه انتشارات بهین، ۱۳۷۱.
- ۳- شیفر، ویلیام؛ هاین، مینارد؛ لوی بارت. آسیب شناسی دهان: اصول تشخیص و درمان بیماریهای دهان. ترجمه حسین مظفری. تهران: جهاد دانشگاهی، دفتر مرکزی، بخش فرهنگی، واحد فوق برنامه، ۱۳۶۵: صفحات ۷۶۶-۸۱.
- 4- Pedersen A, Hougen HP, Kenerad B. T-lymphocyte subsets in oral mucousa of patients with recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Oral Med 1992; 21: 179-180.
- 5- Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 175-181.
- 6- Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1990; 69:208-11.
- 7- Cohen L. Etiology, pathogenesis and classification of aphthous stomatitis and behest's syndrome. J Oral Pathol Oral Med 1978; 7: 347-52.
- 8- Lehner T. Immunological aspects of recurrent oral ulceration and behest's syndrome. J Oral Pathol Med 1978; 7: 424-30.
- 9- Schroeder HE, Muller Glauser W, Sallay K. Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1984; 58:293-305.
- 10- Malmstrom M, Salo OP, Fyhrquist F. Immuno- genetic markers and immune response in patients with recurrent oral ulceration. Int J Oral Maxillofac Surg 1983; 12: 23-30.
- 11- Bagg J, Williams BD, Amos N, Dagalis P, Walker DM. Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol 1987 Feb; 16(2): 53-6.
- ۱۲- جهانشاهی، غلامرضا. راهنمای تشخیص افتراقی بیماریهای دهان. اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان. معاونت پژوهشی. ۱۳۷۲، ج اول: صفحات ۲۶۲-۲۷۷.
- 13- Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behest's syndrome: light, electron and

fluorescence microscopy J Oral Pathol 1968; 481-94.

14- Ben Aryeh H. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Surg 1976; 42: 746-53.

15- Guven O. Serum immunoglobulins in recurrent aphthous stomatitis. J Nihon Univ Sch Dent 1988; 30: 297-301.

16- Vicente M, Soria A, Mosquera A, Perez J, Lamas A, Castellano T, Ramos A. Immunoglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1996 Nov; 25(10): 538-40.