

بررسی میزان ویتامین D سرم، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت در افراد مبتلا به آفت راجعه دهان

دکتر ماریه هنرمند^۱، دکتر سحر خاشی

۱- استاد، عضو مرکز تحقیقات بیماریهای دهان و دندان، گروه بیماریهای دهان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۲- دندانپزشک عمومی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۷/۴ اصلاح نهایی: ۱۴۰۲/۸/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۹/۵

Evaluation of serum vitamin D level, neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with recurrent aphthous stomatitis

Marieh Honarmand^{1*}; Sahar Khashi²

1-Professor, Oral and Dental Disease Research Center, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

2-Dentist, Dental School, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Received: Sep 2023 ; Accepted: Nov 2023

Abstract

Background and Aim: Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is a disorder characterized by recurrent ulcers limited to oral mucosa in patients who have no other symptoms of systemic disease. The main factors currently associated with RAS include genetic factors, hematological defects, immunological problems and local conditions such as trauma and smoking. The aim of this study was to evaluate serum vitamin D levels, neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with RAS.

Materials and methods: In this case control study, 30 patients with RAS and 30 healthy individuals were compared as controls, serum samples were evaluated for vitamin D, neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. Findings were analyzed by Mann-Whitney and sample-t-test.

Results: Serum vitamin D levels in patients with RAS were 21.44 ± 12.09 ng/ml and in healthy individuals were 24.87 ± 18.65 ng/ml. Also neutrophil to lymphocyte ratio in patients with RAS were 1.89 ± 1.23 and in healthy individuals were 2.03 ± 1.79 . Mean platelet volume in patients with RAS were 10.36 ± 0.93 fl and in healthy individuals were 10.65 ± 1.12 fl. There was no significant difference between the two groups. All three markers were not significantly different between the two groups, respectively ($P=0.4$), ($P=0.8$) and ($P=0.27$)

Conclusion: It seems that serum vitamin D levels and neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume are not statistically significant in patients with RAS and healthy individuals.

Key words: Aphthous Stomatitis, Vitamin D, Mean Platelet Volume, Neutrophils

*Corresponding Author: honarmand56@yahoo.com

J Res Dent Sci.2023;20(4):174-180

خلاصه:

سابقه و هدف: استوماتیت آفتی راجعه (RAS) اختلالی است که با زخم های عود کننده محدود به مخاط دهان در بیمارانی که هیچ نشانه دیگری از بیماری سیستمیک ندارند مشخص می گردد. فاکتور های اصلی که در حال حاضر با RAS در ارتباط هستند شامل عوامل ژنتیکی، نقایص هماتولوژیک، مشکلات ایمنولوژیک و عوامل موضعی مثل تروما می باشد. هدف از این مطالعه بررسی میزان ویتامین D سرم و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت در بیماران مبتلا به RAS است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی ۳۰ بیمار مبتلا به RAS و ۳۰ فرد سالم به عنوان کنترل با هم مقایسه شدند و از نمونه های سرم جهت ارزیابی ویتامین D سرم، نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت استفاده شدند. یافته ها با آزمون Mann-Whitney و Sample-t-test مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: میزان ویتامین D سرم در بیماران مبتلا RAS $12/09 \pm 21/44$ ng/ml و در افراد سالم $18/65 \pm 24/87$ ng/ml بود، همچنین نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در بیماران مبتلا به RAS 1.23 ± 1.89 و در افراد سالم $1/79 \pm 2/03$ بود و میانگین حجم پلاکت در بیماران مبتلا به RAS $10/36 \pm 0/93$ fl، و در افراد سالم $10/65 \pm 1/12$ fl بود. هر سه نشانگر بین دو گروه تفاوت معناداری نداشتند. به ترتیب $(P=0/4)$ و $(P=0/8)$ و $(P=0/27)$

نتیجه گیری: به نظر می رسد که میزان ویتامین D سرم و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت در بین افراد مبتلا به آفت دهانی و افراد سالم تفاوت معنی داری ندارد.

کلید واژه ها: آفت دهانی، ویتامین D، میانگین حجم پلاکت، نوتروفیل ها

مقدمه:

بیشتر تحقیقات جدید روی اختلال عملکرد شبکه سیتوکین مخاطی متمرکز شده اند. آبشار غیرطبیعی سیتوکین مخاطی در بیماران مبتلا به RAS منجر به پاسخ ایمنی شدید شده و منجر به زخم موضعی مخاط می گردد.^(۳-۱)

ویتامین D ویتامینی محلول در چربی است. این ویتامین در تعادل کلسیم و فسفر بدن و نیز حفظ و نگهداری بافتهای سخت بدن نظیر استخوان ها نقش دارد.^(۴) اگر چه تا دو دهه قبل تصویری از ارتباط ویتامین D و سیستم ایمنی وجود نداشت، بررسیهای اخیر نشان از گستردگی نقش این ویتامین در سیستم ایمنی بدن دارد. گیرنده های ویتامین D به تعداد فراوان در لنفوسیت های T و ماکروفاژها و بیشتر از همه در سلولهای ایمنی غیربالغ تیموس و لنفوسیت های TCD8 بالغ وجود دارند.^(۵،۶) در مطالعه ای که توسط Bahramian و همکاران در سال ۲۰۱۸ صورت گرفت، سطح سرمی و بزاقی ویتامین D در افراد مبتلا به RAS و افراد سالم بررسی شد.

استوماتیت آفتی راجعه (RAS= Recurrent Aphthous Stomatitis) اختلالی است که با زخم های عود کننده محدود به مخاط دهان در بیمارانی که هیچ نشانه دیگری از بیماریهای سیستمیک ندارند، مشخص می گردد. RAS بر اساس ویژگی های بالینی به انواع زخم های مینور، ماژور و هرپتی فرم طبقه بندی می شود. فاکتورهای اصلی که در حال حاضر با RAS در ارتباط هستند شامل عوامل ژنتیکی، نقایص هماتولوژیک، اختلالات ایمنولوژیک و عوامل موضعی مثل تروما و مصرف دخانیات می باشد. شواهد رو به افزایشی در مورد رابطه اختلال ایمنی موضعی با RAS وجود دارد که البته نقص مشخصی شناخته نشده است. طی ۳۰ سال اخیر مطالعات به وجود ارتباطی میان RAS و لنفوسیتوتوکسیسیته وابسته به آنتی بادی، نقص در سلولهای زیر گروه لنفوسیت ها و تغییر نسبت لنفوسیت ها اشاره کرده اند.

Uluyol و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی در مورد میزان MPV و NLR در بیماران مبتلا با RAS پرداختند و گزارش کردند که NLR و MPV به طور مشخصی در بیماران با RAS فعال بالاتر هستند.^(۱۱)

بر اساس تحقیقاتی که توسط Ozkaya انجام شد، میزان MPV در بیماران مبتلا به RAS تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت.^(۱۳)

در سال ۲۰۱۶ Terzi و همکاران نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت را در بیماران RAS مورد بررسی قرار دادند و اعلام کردند که MPV تفاوت قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل نداشت، اما NLR افزایش یافته بود.^(۱۴)

Serefican و همکارانش در سال ۲۰۱۶ میزان MPV و NLR را در بیمارانی که آفت راجعه داشتند مورد پژوهش قرار دادند و بیان کردند که MPV در این بیماران افزایش می یابد ولی NLR تفاوت قابل ملاحظه ای ندارد.^(۱۵)

زخم های آفتی در بسیاری از افراد باعث ناتوانی در کارهای روزمره زندگی می شود و حتی می تواند منجر به بوجود آمدن استرس های روحی و روانی بشود و کیفیت زندگی افراد را تحت تاثیر قرار دهد.^(۱۶) در نتیجه علل ایجاد این زخم ها و متعاقب آن ارائه درمانهای موثر، لازم به نظر می رسد. از طرفی با توجه به نتایج متفاوت بدست آمده از میزان MPV و NLR و Vit D در بیماران مبتلا به RAS در سالهای گذشته^(۷-۱۵) تصمیم به انجام این مطالعه گرفته شد.

مواد و روش ها

در این مطالعه مورد شاهی، ۳۰ بیمار مبتلا به آفت راجعه دهانی مراجعه کننده به کلینیک دندانپزشکی زاهدان و ۳۰ فرد سالم شرکت کردند. حجم نمونه بر اساس فرمول مقایسه میانگین ها، با اطمینان ۹۵ درصد و توان ۸۰ درصد، در هر گروه ۳۰ نفر برآورد شد.^(۱۷ و ۱۸)

سطح سرمی ویتامین D در بیماران بطور معنی داری کمتر از افراد سالم بود. اما سطح بزاقی این مارکر در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت.^(۷) Krawiecka و همکاران نیز به بررسی سطح سرمی ویتامین D در بیماران RAS و افراد سالم پرداختند و گزارش کردند که اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر میزان سرمی این مارکر وجود ندارد.^(۸) در مطالعه ی دیگری که در سال ۲۰۲۱ انجام شد، سطح سرمی ویتامین D در افراد مبتلا به RAS و افراد سالم مقایسه شد و مشخص شد که سطح سرمی ویتامین D بین دو گروه اختلاف معنی داری ندارد.^(۹)

اما در مطالعه ای که توسط Oztekin و همکاران انجام شد، میزان ویتامین D سرم در بیماران مبتلا به آفت کمتر از افراد سالم بود.^(۱۰)

میانگین حجم پلاکت (MPV=Mean Platelet Volume) شاخصی از عملکرد پلاکت و انعکاس تولید و فعالیت پلاکت است. میانگین حجم پلاکت در ایمنی و پروسه التهاب نقش دارند. کموکاین ها و سایتوکاین ها و سایر مدیاتورهای التهابی از پلاکت ها ترشح میشوند. در سال های اخیر میانگین حجم پلاکت به عنوان نشانگری از بیماریهای التهابی اعلام شده است.^(۱۱) نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR=Neutrophil/Lymphocyte Ratio) از تقسیم تعداد نوتروفیل به لنفوسیت بدست می آید. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت، شدت التهاب را تعیین میکند. رابطه NLR با پیشرفت بیماریها با التهاب مزمن مثل بیماریهای قلبی عروقی و بدخیمی ها و کولیت اولسراتیو و سیروز کبدی نشان داده شده است و به عنوان نشانگر پیش آگهی برای این بیماریها تعیین می شود.^(۱۱)

در مطالعه که توسط Atalay و همکاران در سال ۲۰۲۲ انجام شد، گزارش کردند، میزان NLR در بیماران مبتلا به RAS افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل دارد.^(۱۲)

نفر با میانگین سنی 29.36 ± 6.02 در گروه بیمار و ۳۰ نفر با میانگین سنی 29.26 ± 5.72 در گروه سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. در هر گروه ۶ مرد (۲۰ درصد) و ۲۴ زن (۸۰ درصد) بودند. دو گروه مورد مطالعه از نظر سن و جنس تفاوت معنی داری نداشتند. (بترتیب $P=0.94$ و $P=1$)

جهت بررسی پیروی متغیرها از الگوی توزیع نرمال از آزمون کولموگروف اسمیرنوف استفاده شد. نتایج نشان داد متغیر ویتامین D و MPV در دو گروه مورد مطالعه از توزیع نرمال برخوردار است. (بترتیب $P=0.72$ و $P=0.74$) از آزمون پارامتریک t-test مستقل جهت مقایسه میزان ویتامین D و MPV در دو گروه سالم و مبتلا استفاده شد. با توجه به غیرنرمال بودن نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ($P=0.004$) از آزمون ناپارامتری من ویتنی جهت مقایسه میزان نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در دو گروه سالم و مبتلا استفاده شد.

آزمایشات انجام شده در مورد میزان ویتامین D و MPV و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت در جدول ۱ آورده شده است. همان طور که در جدول ۱ نشان داده شده است بین دو گروه مبتلا به آفت و سالم از نظر میزان ویتامین D سرم ($P=0.402$) و MPV ($P=0.276$) و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت ($P=0.865$) تفاوت معنا داری وجود نداشت.

جدول ۱-مقایسه میزان ویتامین D و MPV و نسبت میزان نوتروفیل به لنفوسیت در افراد مبتلا به آفت و افراد سالم

گروه مورد مطالعه	میانگین حجم پلاکت (fl)	ویتامین D (ng/ml)	نسبت نوتروفیل به لنفوسیت
بیمار	1036 ± 093	2144 ± 1209	189 ± 123
گروه سالم	1065 ± 112	2487 ± 1865	202 ± 179
p-value	۰/۲۷۶	۰/۴۰۲	۰/۸۶۵

نمونه گیری به روش آسان در دسترس انجام شد. بیمارانی که با تشخیص متخصص بیماریهای دهان، بر اساس رفرنس انجام شده^(۱) دارای آفت دهانی مینور و فعال بودند و معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، قبل از انجام هرگونه کار دندانپزشکی و پس از اخذ رضایت آگاهانه و تایید طرح در کمیته اخلاق (IR.ZAUMS.REC.1398.339) وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: سابقه داشتن زخم آفت مینور دهانی حداقل سه بار در سال، داشتن سن ۲۰-۴۰ سال، عدم مصرف دخانیات، عدم وجود بیماری های سیستمیک، عدم مصرف دارو و انواع مکمل های تغذیه ای و گروه کنترل نیز علاوه بر موارد ذکر شده، نباید سابقه ای از هرگونه زخم دهانی را ذکر می کردند. تشخیص زخم آفتی بر اساس تاریخچه و معاینه بیمار صورت گرفت. گروه کنترل نیز از نظر سن و جنس با گروه مورد هماهنگی شد.^(۱۹)

به بیماران معرفی نامه جهت مراجعه به آزمایشگاه خصوصی داده شد. نمونه خون ورید آنتی کوبیتال افراد مورد مطالعه در صبح توسط پرسنل آزمایشگاه گرفته شد. بعد از جمع آوری نمونه ها در لوله آزمایش، درب آن با پارافیلیم بسته و کدگذاری شد. اندازه گیری ویتامین D سرم به روش کمی لومینسانس بر اساس دستورالعمل دستگاه شرکت DiaSorin LIAISON انجام شد. جهت ارزیابی نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت از دستگاه Sysmex KX 21N استفاده شد. اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار spss22 و آزمون آماری T مستقل و آزمون ناپارامتری من ویتنی تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها:

در این مطالعه که با هدف مقایسه ویتامین D سرم و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت در بیماران مبتلا به آفت راجعه دهانی با افراد سالم انجام شد، تعداد ۳۰

بحث:

ما با برخی مطالعات، ممکن است به دلیل تفاوت در جامعه آماری و تفاوت در نحوه نمونه گیری باشد.

نسبت نوتروفیل به لنفوسیت (NLR) از تقسیم تعداد نوتروفیل به لنفوسیت بدست می آید. نسبت نوتروفیل به لنفوسیت شدت التهاب را تعیین میکند. رابطه NLR با پیشرفت بیماریها با التهاب مزمن مثل بیماریهای قلبی عروقی و بدخیمی ها و کولیت اولسراتیو و سیروز کبدی نشان داده شده است و به عنوان اهمیت پیش آگهی برای این بیماری تعیین می شود.^(۱۱)

میانگین حجم پلاکت (MPV) شاخصی از عملکرد پلاکت و انعکاس تولید و فعالیت پلاکت است. میانگین حجم پلاکت در ایمنی و پروسه التهاب نقش دارند. کموکاین ها و سایتوکاین ها و سایر مدياتورهای التهابی از پلاکت ها ترشح میشوند. در سال های اخیر میانگین حجم پلاکت به عنوان مارکری از بیماریهای التهابی نشان داده شده است.^(۱۱)

در مطالعه ایی که در سال ۲۰۲۰ توسط Karaer به منظور بررسی NLR و MVP روی بیماران دارای RAS و افراد سالم انجام شد، تفاوت معناداری از نظر آماری بین گروه بیمار و گروه سالم مشاهده نشد.^(۱۸)

براساس تحقیقاتی که توسط Ozkaya در سال ۲۰۱۸ انجام شد، میزان MPV در بیماران مبتلا به RAS تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشت.^(۱۳) این مطالعات هم راستا با مطالعه حاضر بود.

Sereflican و همکارانش در سال ۲۰۱۶ میزان MPV و NLR را در بیمارانی که آفت راجعه داشتند مورد پژوهش قرار دادند و بیان کردند که MPV در این بیماران افزایش می یابد ولی NLR تفاوت قابل ملاحظه ای ندارد.^(۱۵)

Uluyol و همکاران در سال ۲۰۱۹ به بررسی در مورد میزان MPV و NLR در بیماران مبتلا با RAS پرداختند و گزارش کردند که هم NLR و هم MPV به طور مشخصی در بیماران با RAS فعال بالاتر هستند.^(۱۱)

در سال ۲۰۱۶ مطالعه ای که توسط Ozler به منظور بررسی NLR در دو گروه بیماران مبتلا با RAS و افراد سالم انجام شد نشان داد که NLR به طور معنی داری در افراد بیمار بالاتر است.^(۱۳)

تفاوت در جامعه مورد مطالعه، تفاوت در معیارهای ورود افراد به مطالعه، حجم نمونه، زمان نمونه گیری، تفاوت در جمعیتهای مورد

این تحقیق نشان داد که میزان ویتامین D و NLR و MPV در افراد مبتلا به آفت دهانی تفاوت معناداری نسبت به افراد سالم ندارد. طیف وسیعی از بافت های بدن گیرنده های ویتامین D دارند که نشان میدهد این ویتامین نقش مهمی در تنظیم انواع فرایندهای متابولیکی و ایمنی دارد. سطح پایین ویتامین D در حال حاضر با بسیاری از موارد از جمله چاقی، فشار خون بالا، دیابت ملتئوس، سرطان های شایع و بیماری های اتو ایمنی همراه است. در حال حاضر اعتقاد بر این است که ویتامین D از بلوغ سلولهای دندریتیک جلوگیری می کند و نقص در ویتامین D و گیرنده آن ممکن است بر پاسخ طبیعی بدن به عفونت و التهاب تاثیر بگذارد، از طرف دیگر ویتامین D با تنظیم اجزا سیستم ایمنی عملکرد آن را تعدیل می کند.^(۱۸-۲۱)

مطالعه ای توسط Al.Amad به منظور بررسی ویتامین D سرم در سال ۲۰۱۹ صورت گرفت که نشان داد از نظر آماری تفاوت معناداری بین بیماران RAS و گروه کنترل از نظر میزان ویتامین D سرم وجود ندارد.^(۲۱)

در مطالعه ای که توسط Dolati و همکاران در سال ۲۰۲۱ انجام شد، سطح سرمی ویتامین D در افراد مبتلا به RAS و افراد سالم مقایسه شد و بیان داشتند که سطح سرمی ویتامین D بین دو گروه اختلاف معنی داری ندارد.^(۹)

نتیجه این تحقیقات از این نظر که ارتباط معنی داری بین میزان سرمی ویتامین D و آفت راجعه وجود نداشت، مشابه با تحقیق حاضر بود.

در سال ۲۰۲۳ جهت بررسی ویتامین D سرم مطالعه ای روی ۲۰ فرد با بیماری RAS و ۲۰ فرد سالم انجام شد که نشان داد ویتامین D در افراد بیمار پایین تر از افراد سالم است.^(۲۰)

مطالعه Oztekin در سال ۲۰۱۸ که بر روی بیماران آفتی انجام شد نشان داد که ویتامین D سرم در بیماران مبتلا به آفت از افراد سالم کمتر است.^(۱۰)

در مطالعه ما هر دو گروه (بیمار و کنترل) سطح ویتامین D پایینی داشتند که از دلایل احتمالی آن شاید نوع پوشش مردم منطقه، کمتر قرار گرفتن در معرض آفتاب به دلیل دمای زیاد منطقه، رژیم غذایی (کاهش مصرف آبزیان) باشد. علاوه بر این از علل اختلاف نتایج

مطالعه می تواند در نتایج مطالعات مختلف تاثیر گذار باشد و از علل اختلاف نتایج ما با سایر مطالعات باشد .

RAS یک اختلال مخاطی دهان است که تصور میشود اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن در ایجاد آن دخیل است. (۲۰) اگرچه علت قطعی برای استوماتیت آفتی راجعه وجود ندارد، عوامل زیادی به عنوان علل احتمالی RAS شناخته شده اند مانند تروما، زمینه ژنتیکی، اختلالات خونی، عوامل ایمنی، ترک سیگار، استرس، عوامل میکروبی و آلرژی (۳۰).

با توجه به اینکه میزان ویتامین D سرم و نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و میانگین حجم پلاکت تفاوت معنی داری از نظر آماری در بین افراد مبتلا به آفت دهانی و افراد سالم نداشت، ممکن است این مارکرها در ایجاد بیماری آفت و پیشرفت آن نقشی نداشته باشند. یکی از محدودیت های این مطالعه حجم نمونه کم بیماران بود، بنابراین برای تأیید این یافته ها، ضروری است که تحقیقات وسیع تری بر روی این مارکرها در جوامع مختلف با حجم نمونه بیشتر انجام شود. نتیجه این تحقیق می تواند به عنوان پایه ای برای انجام تحقیق های بعدی در این زمینه باشد تا به شناخت پاتوژن آفت کمک کند و منجر به ارائه روشهای درمانی نوین شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری پرسنل محترم آزمایشگاه مهران تشکر می شود.

References:

- 1-Glick M. Burket's oral medicine. 13 th. PMPH USA; 2021:50-51.
- 2-Navabi N, Kamiabi H. Etiology and Treatment of Oral Recurrent Aphthous Stomatitis. J. Babol Univ. Med. Sci. 2020;22(1):380-7.
- 3-Chiang CP, Chang JY, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis–Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J Formos Med Assoc. 2019;118(9):1279-89.
- 4-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
- 5-Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol. 2010;10(4):482-96.
- 6-Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. Proc Nutr Soc. 2012;71(1):50-61.
- 7-Bahramian A, Falsafi P, Abbasi T, Ghanizadeh M, Abedini M, Kavooosi F, Kouhsoltani M, Noorbakhsh F, Dabbaghi Tabriz F, Rajaeih S, Rezaei F. Comparing Serum and Salivary Levels of Vitamin D in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Healthy Individuals. J Dent (Shiraz). 2018;19(4):295-300.
- 8- Krawiecka E, Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A, Dorocka-Bobkowska B. Vitamin D status in recurrent aphthous stomatitis. Postepy Dermatol Alergol. 2017;34(6):612-7.
- 9-Dolati M, Alae A, Farokhnia T. The relationship between serum vitamin D and recurrent aphthous stomatitis (RAS). J Res Med Sci. 2021;45(4):66-71.
- 10-Öztekin A, Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. BMC Oral Health. 2018 ;18(1):186.
- 11-Uluyol S, Kilicaslan S. Diagnostic Value of Neutrophil–Lymphocyte Ratios and Mean Platelet Volumes in the Activation of Recurrent Aphthous Stomatitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2019;71(1):120-3.
- 12-Atalay F, Kars A, Topal K, Yavuz Z. Systemic immune inflammation index in patients with recurrent aphthous stomatitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2022 ;88:621-4.
- 13-Ozkaya D, Kucuk OS, Onsun N. Comparing Mean Platelet Volume Values in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis and Patients with Behcet's Disease. Bazmiale science. 2018;6(3):196-9.
- 14-Terzi S, Dursun E, Özgür A, Yiğit E, Özergin-Coşkun Z, Çelebi-Erdivanlı Ö, et al. Status of neutrophils, lymphocytes and platelets in patients with recurrent aphthous stomatitis: a retrospective study. Iran J Otorhinolaryngol. 2016;28(89):421.
- 15-Şereflican M, Şereflican B, Tuman B, Göksüğü N, Kesgin S, Yurttaş V. Evaluation of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio as a diagnostic indicator in patients with recurrent aphthous stomatitis. ENT Updates. 2016;6(2).
- 16-Aghbali A, Emamverdizadeh P, Paya L. Study of mental status and quality of life in people with recurrent aphthous lesions. Res Dent Sci. 2022;19(2):150-8.
- 17-Zakeri M, Parsian H, Bijani A, Shirzad A, Neamati N. Serum levels of vitamin D in patients with recurrent aphthous stomatitis. Dent Med Probl. 2021;58:27–30.
- 18-Karaer IC. Mean Platelet Volume, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, and Platelet-To-Lymphocyte Ratio as Inflammatory Markers in patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. Eurasian J Med. 2020;52(1):38-40.
- 19-Shirzaei M, Neshat F. Salivary interleukin 2 levels in patients with recurrent aphthous stomatitis during active ulcerative and healing period. J Res Dent Sci. 2022;19(2):112-8.
- 20-Al-Maweri SA, Al-Qadhi G, Halboub E, Alaizari N, Almeslet A, Ali K, Osman SAA. Vitamin D deficiency and risk of recurrent aphthous stomatitis: updated meta-analysis with trial sequential analysis. Front Nutr. 2023;10:1132191.
- 21-Al-Amad SH, Hasan H. Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Clin Oral Investig. 2020;24(7):2427-32.
- 22-Tamer F, Avcı E. Decreased serum ferritin and vitamin D levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. Our Dermatol Online. 2019;10(3):229-33.
- 23-Özler GS, Akoğlu E. The Relationship Between Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Recurrent Aphthous Stomatitis NötrofİL Lenfosit Oranı ile Reküren Aftöz Stomatit Arasındaki İlişki. J Clin Anal Med. 2016; 7 (2): 152-4.