بررسی ایمونوگلوبولین‌های سرمی IgG, IgA, IgM
و
بررسی کمپلمان (C3, C4) در بیماری آفت

دکتر نسرین عراقی‌زاده*

مقدمه

Recurrent Aphthous Stomatits (RAS) از شایعترین ضایعات مخاط دهان است که حدود ۲۰ الی ۳۰ درصد افراد سالم به آن مبتلا هستند. اکثراً این زخمها منفرد و گاهی متعددند و در عرض ۱ الی ۲ هفته به خودی خود التیام پیدا می‌کنند. درهر سنی قابل رؤیت است ولی در سنین بین بلوغ تا ۴۰ سالگی از شیوع بیشتری برخوردار است.

از نظر تظاهرات بالینی به چهار گروه طبقه‌بندی می‌گردد:

۱ـ آفت کوچک Recurrent Aphtous Minor

۲ـ آفت بزرگ Recurrent Aphtous Major یا Sutton's disease

قطر آن از ۱۰ میلی‌متر بیشتر است و گاهی این زخمها به مدت طولانی در دهان باقی می‌ماند و بعد از بهبودی از خود اسکار بر جای می‌گذارند.

* ـ فارغ التحصیل دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۳ـ آفت تبخالی شکل Recurrent Aphtous Herpetiform

مجموعه‌ای از زخم‌های کوچک به قطر ۲ میلی‌متر است و گاهی تعداد آن‌ها به ۱۰۰ عدد هم می‌رسد که بعد از مدتی این زخم‌ها به هم پیوسته و زخم‌های بزرگ و دردناک ایجاد می‌نمایند.

۴ـ زخمهای عودکننده‌ای که همراه با سندرم‌های دیگر از جمله سندرم بهجت و سندرم رایتز یافت می‌شود. از نظر هیستولوژی یک زخم غیر اختصاصی محسوب می‌گردد. به این ترتیب در تمامی ضخامت اپی‌تلیوم نقصی در اثر نکروز سلولهای اپی‌تلیال مشهود است. عمق این زخمها توسط غشاء فیبرینولوکوسیتر یا غشاء کاذب پوشیده شده است.

در مراحل اولیه ارتشاح شدید لنفومونوسیتی در لامیناپروپریا و در اطراف عروق خونی دیده می‌شود و سپس یک پاسخ ایمنی با برتری تعداد سلولهای پلی‌مرف و پلاسماسل‌ها نمایان می‌گردد.

مراحل اولیه ضایعه آفت ـ راکسیون نوع چهارم تخریب بافتی یا افزایش حساسیت دیررس را نشان می‌دهد. این مطلب با بررسی میکروسکپ الکترونی و یافتن اجسام شبه فاگزوم در داخل سیتوپلاسم سلولهای اپی‌تلیالی مجاور سلولهای ماکروفاژ در حال فاگوسیتوز و مونونوکلئرها تایید شده است.

در سندرم بهجت معمولاً راکسیونهای پلی‌مورفونوکلئرها و نکروزفیبرینوئید به مکانیسم نوع سوم تخریب بافتی به علت تشکیل کمپلکس ایمنی ایجاد می‌گردد.

اتیولوژی

زمینه‌های متعددی دربارهٔ ایجاد آفت مطرح شده است، از جمله عفونتهای باکتریایی و عوامل ویروسی کمبودهای تغذیه‌ای ـ آهن ـ B_{12} و اسید فولیک، توارث، تروما، اختلالات هورمونی و اندوکراینی، عوامل روحی روانی، عوامل آلرژیک، اختلالات ایمونولوژیک.

که از این میان اخیراً عوامل ایمونولوژیک در بین بیماران و سندرم بهجت بیشتر مطرح است.

عوامل ایمونولوژیک شامل پاسخهای ایمنی هومورال و پاسخهای ایمنی با واسطه سلولی و وجود کمپلکس ایمنی که در بروز زخمهای آفتی موثر شناخته شده است.

همچنین مطالعات انجام شده بر روی بیماران مبتلا به آفت ـ ارتباط آنها را با آنتی‌ژن HLA.B12 نشان می‌دهد. احتمال دارد آنتی‌ژن HLA.B12 در بیماران مبتلا به آفت افزایش

یابد و به عنوان گیرنده‌های اختصاصی برای عوامل پاتوژن عمل نمایند و یا اینکه شاخص‌های آنتی‌ژنی عوامل پاتوژنز خارجی مانند بعضی از مواد خوراکی مشابه آنتی‌ژنهای HLA سبب تحریک پاسخهای ایمنی شوند.

با توجه به مطالب ذکر شده بر آن شدیم که بر روی تعدادی از بیماران مبتلا به آفت و افرادی که تا حال دچار زخمهای آفتی نشده‌اند بررسی ایمنی هموارال به صورت هر چند اجمالی داشته باشیم. جدول ۱ نشان می‌دهد که عوامل روحی و روانی تا چه حد در بروز آفت موثر است.

جدول ۱ـ درصد عوامل مختلف قابل پرسش در بیماران مبتلا به آفت

تعداد	جنس	سابقهٔ حساسیت آلرژی	سابقهٔ بیماریهای سیستمیک	سابقهٔ فامیلی	سابقهٔ تروما	عوامل روحی ـ روانی	بهبود در دوران حاملگی
۱۳	زنان بیمار	٪۲۳	٪۵۳/۸	٪۳۶/۱	٪۷/۶	٪۵۳/۸	٪۷/۶
۱۳	مردان بیمار	٪۲۳	٪۴۶/۱	٪۳۰/۷	٪۱۵/۳	٪۱۵/۴	—
۲۶	زنان و مردان بیمار	٪۲۳	٪۵۰	٪۳۸/۵	٪۱۱/۵	٪۳۴/۶	—

* ٪۳۸/۵ بیماران از ناراحتی‌های گوارشی رنج می‌برند.

مواد و روش کار Method and Material

برای بررسی ایمونوگلوبولین‌های سرمی IgA, IgM, IgG و اجزاء C3 و C4 در بیماران مبتلا به آفت، تعداد ۱۵ نفر را که به صورت اتفاقی به کلینیک‌های دندانپزشکی و یا به بخش تشخیص و بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی اصفهان در طی ۱۰ ماه در سال ۱۳۶۹ مراجعه نمودند مورد بررسی کلینیکی قرار دادیم و با توجه به تابلوی کلینیکی آنها به بیماری آفت در دهانشان پی می‌بردیم.

ضایعات از نوع Minor بود و بر روی مخاط غیر کراتینیزه واقع شده بود.

از میان این ۱۵ بیمار ۶ مرد (٪۴۰) و ۹ زن (٪۶۰) با دامنه سنی بین ۲۱ تا ۴۵ سال بودند و تعداد ۱۱ نفر که شامل ۳ مرد و ۸ زن با دامنهٔ سنی ۲۱ تا ۴۵ سال به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. این افراد سابقه ابتلاء به بیماری آفت و یا سایر زخمهای دهانی را نداشتند و از نظر

سیستمیک نیز مسئله خاصی را دارا نبودند.

لازم به ذکر است که به علت کمبود کیت C3 و C4 در شهرستان این آزمون در تعداد محدودتری یعنی ۴ نفر بیمار و ۵ نفر شاهد مورد بررسی قرار گرفت.

وسایل مورد نیاز شامل: پلیت مخصوص IgG، IgM، IgA، C3 و C4 دستگاه سانتریفوژ سرنگ ۵cc، لوله آزمایش ....

نمونهٔ خون بیماران مبتلا به آفت در مرحلهٔ Ulcer به میزان ۵cc گرفته می‌شد و پس از جداسازی سرم آن با استفاده از کیت‌های مخصوص به روش Single Radial immunodiffusion اندازه‌گیری شد این کیتهای مخصوص شامل ظروف کوچکی هستند که حاوی مخلوطی از آگار با آنتی‌سرم‌های مربوطه می‌باشند و به صورت محیط ژله‌ای در آمده‌اند و بر روی آن ۱۰ یا ۱۲ عدد حفره کوچک تعبیه شده که وقتی یک قطره سرم بیمار در روی آن قرار گیرد و در ظرف محکم بسته شود و در جای ثابت قرار گیرد بعد از ۲ الی ۳ روز ایمونوگلوبولین‌های سرمی با آنتی‌سرم موجود در ظرف (dish) واکنشی از نوع percipitation می‌دهد. قطر این حلقه رسوبی با خط‌کشهای مخصوصی خود کیت اندازه‌گیری و بر طبق جدول موجود در همان کیت مطابقت داده می‌شد. رقم به دست آمده بیانگر میزان ایمونوگلوبولین‌ها و یا کپلمانهای C3 و C4 بود. آنالیزهای آماری در این مطالعه به روش T Student می‌باشد.

جدول ۲ ـ مقایسهٔ ایمونوگلوبولین‌های سرمی بین زنان بیمار و مردان بیمار

تعداد	جنس	سن	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	پارامترهای آماری
۶	مردان بیمار	۳۷/۵±۸/۲ (۳۵/۷-۱۹/۳)	۱۲۶۰±۱۲۶ (۱۳۸۶-۱۱۳۴)	۳۲۱/۵±۱۹۷/۶ (۵۲۹/۱-۱۳۳/۹)	۱۶۲±۵۶/۴ (۲۱۸/۲-۱۰۵/۶)	میانگین $\bar{x}$ (Range)
		۷/۶۶	۱۲۰	۱۸۸/۲	۵۲/۶۷	انحراف معیار S.d
۹	زنان بیمار	۳۲±۶/۲ (۳۸/۲-۲۵/۷)	۱۳۳۷/۷±۱۲۵/۶ (۱۴۷۲/۶-۱۲۰۲/۱)	۲۷۹/۹±۷۳/۱ (۳۵۴-۲۰۵/۸)	۲۳۷/۱±۹۳/۱ (۳۳۰/۲-۱۴۴)	میانگین $\bar{x}$ (Range)
		۸/۱۵	۱۷۶/۵	۹۶/۴	۱۲۱/۱	انحراف معیار S.d
		۱/۰۷	۰/۹۴	۰/۷	۱/۴۲	t آزمون
		n.s	n.s	n.s	n.s	نتیجه
		P ≤ ۰/۰۵	P ≤ ۰/۰۵	P ≤ ۰/۰۵	P ≤ ۰/۰۵	P Value

not significant — n.s

جدول ۳ ـ مقایسهٔ ایمونوگلوبولین‌های سرمی بین زنان ومردان شاهد با زنان و مردان بیمار

تعداد	جنس	سن	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl	پارامترهای آماری
۱۱	زنان و مردان شاهد	۲۸/۶±۴/۷۱ (۳۳/۳۱-۲۳/۸۹)	۱۱۸۰±۴۶/۵ (۱۲۲۶/۵-۱۱۳۳/۵)	۲۶۰/۴۵±۱۷۵/۶ (۳۳۶/۰۵-۸۳/۸۵)	۲۲۰/۱۸±۳۵/۶ (۲۲۵/۷۸-۱۸۳/۵۸)	میانگین $\bar{x}$ (Range)
		۷/۰۳	۶۹/۳	۱۱۵/۴	۵۳/۸	انحراف معیار S.d
۱۵	زنان و مردان بیمار	۳۰/۲±۴/۴ (۳۴/۶-۲۵/۸)	۱۳۰۶/۷±۸۶/۷ (۱۳۹۳/۴-۱۲۲۵)	۳۰۰/۵۳±۷۵/۷ (۳۷۶/۲۳-۲۲۳/۸۳)	۲۰۷/۱±۵۷/۶ (۲۶۳/۷-۱۳۹/۵)	میانگین $\bar{x}$ (Range)
		۸/۰۱	۱۵۶/۵	۱۳۶/۶	۱۰۳	انحراف معیار S.d
		۰/۵۳	۲/۵*	۰/۷۸۸	۰/۳۸۱	t آزمون
		n.s	s	n.s	n.s	نتیجه
		P ≤ ۰/۰۵	P ≤ ۰/۰۲	P ≤ ۰/۰۵	P ≤ ۰/۰۵	P Value

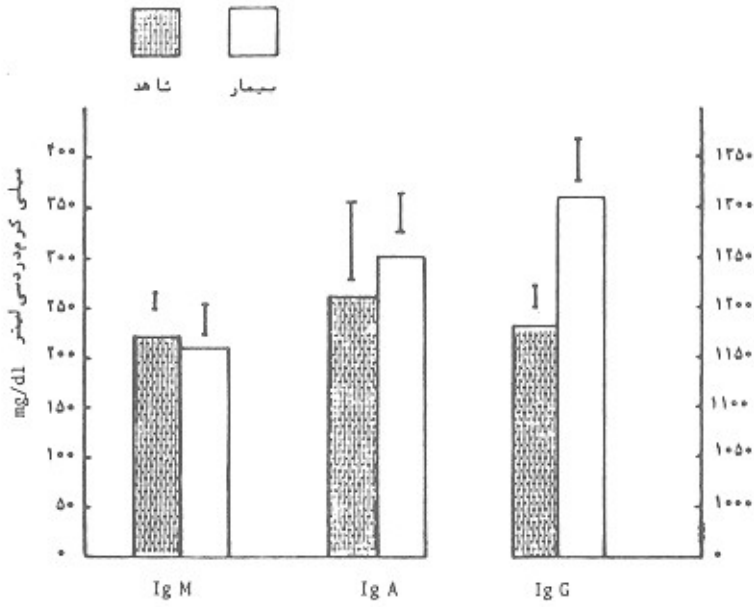
not significant = n.s

significant = s

جدول ۴ ـ مقایسهٔ اجزاء C_3C_4 کمپلمان بین زنان و مردان شاهد با زنان و مردان بیمار

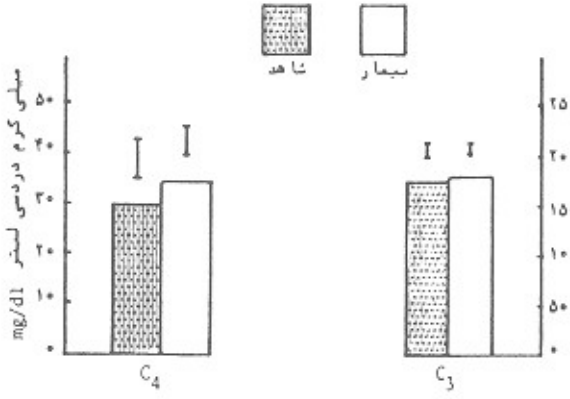
تعداد	جنس	C3 mg/dl	C4 mg/dl	پارامترهای آماری
۵	زنان و مردان شاهد	۱۷۴±۳۴ (۲۰۸-۱۳۰)	۳۰/۲±۱۳/۷ (۵۳/۹-۶/۵)	میانگین $\bar{x}$ (Range)
		۲۷/۳۹	۱۹/۰۵	انحراف معیار S.d
۳	زنان و مردان بیمار	۱۸۱/۵±۳۹/۸ (۲۳۱/۳-۱۵۱/۷)	۳۳/۷۵±۲۰/۳ (۵۵/۱۵-۱۴/۳۵)	میانگین $\bar{x}$
		۲۵	۱۲/۸۲	انحراف معیار S.d
		۰/۵۳	۰/۴۱	t آزمون
		n.s	n.s	نتیجه
		P = ۰/۰۵	P < ۰/۰۵	P Value

not significant = n.s



شکل ۱ ـ نمایش مقایسهٔ میانگین ایمونوگلوبولین‌های مختلف سرمی و S.E آنها در افراد بیمار و شاهد

SE = Standard. Error



شکل ۲ ـ نمایش مقایسهٔ میانگین اجزاء C_3 و C_4 کمپلمان و S.E آنها در افراد بیمار و شاهد

SE = Standard. Error

بحث Discussion

در میان نظرات مختلف ارائه شده راجع به اتیولوژی بیماری آفت، بیش از همه اختلالات ایمنی مورد توجه و بررسی واقع شده است، یکی از جوانب تحقیق در زمینه ایمنی هومورال می‌باشد که تحت عناوین زیر مورد بررسی قرار گرفته است:

۱ـ وجود اتوآنتی‌بادی‌ها

۲ـ تغییرات کمپلمان سرم بیماران

۳ـ وجود کمپلکس ایمنی

۴ـ وجود انتی‌بادی‌های وابسته به ایمنی سلولی

۵ـ تغییرات ایمونوگلوبولین‌های سرمی

در زمینه تغییرات غیر طبیعی کمپلمان Lehner در سالهای ۱۹۶۹ و ۱۹۷۳ با تحقیقات خود نشان داد که سطح کمپلمان در کلیه بیماران مبتلا به آفت طبیعی است.

Dolby و Addy در سال ۱۹۷۱ و Williams در سال ۱۹۷۷ نیز به چنین نتایجی دست یافتند. Kawachi در سال ۱۹۷۵ افزایش جزء C_9 را در بیماران گزارش نمودند. در بررسی آزمون ما نیز تغییرات کمپلمان در افراد بیمار مشاهده نشد.

در سال ۱۹۸۵ Greenspan افزایش آنتی‌بادی‌های وابسته به سلولهای کشنده یا ADCC را در مرحلهٔ ulcer بیماری گزارش نمودند آنها تصور می‌کردند که وجود آنتی‌بادی‌های وابسته به سلولهای کشنده با فعال نمودن سلولهای Killer به سبب تخریب بافتی و ایجاد زخم می‌گردد.

Oshima در سال ۱۹۶۳ بیان نمود که سطح Ig ها در بیماران آفتی افزایش می‌یابد. در حالی که Griffin در سال ۱۹۶۵ کاهش سطح Ig ها را در بیماران گزارش کرد. Lehner در سال ۱۹۶۹ افزایش میزان Ig های G و A را گزارش نمود. Hannah نیز تغییرات جزیی IgA را در بیماران مشاهده کرد. Adinolofi نیز تغییراتی در میزان IgG بیماران مبتلا به آفت نیافت. Lehner و Dolby افزایش سطح آنتی‌بادی را در بیماران آفتی و سندرم بهجت به علت اختلال ایمونوگلوبولین‌های مرکزی دانسته و اظهار داشت: این تغییرات ایمنی موضعی در برابر تغییرات آنتی‌ژنی مخاط صورت می‌پذیرد. اهمیت تغییرات ایمونوگلوبولین‌های سرمی به علت آنکه مطالعات قاطعی در این زمینه صورت نگرفته است نامعلوم است، زیرا میزان Ig های E ، D و A در پاتوزنز بیماری به علت فراوانی آنها در مخاط فاقد ارزش است. از طرفی در هر زمینه زخمی

سطح آنتی‌بادی‌های سرمی اندکی بالا می‌رود و به نظر می‌رسد که این تغییرات می‌تواند به علت پاسخهای غیر اختصاصی ثانویه نسبت به زخم شدن مخاط دهان یا به علت دفاع ثانویه ناشی از بروز زخمهای مکرر باشد.

همچنین خود زخم باعث در معرض قرار گرفتن آنتی‌ژن‌ها می‌شود و باعث بروز تغییراتی در سطح ایمونوگلوبولین‌ها می‌گردد. تاکنون کوششها برای نشان دادن اینکه آنتی‌بادی‌ها می‌توانند خاصیت سایتوتوکسیک داشته باشند ناموفق مانده است.

نتایج حاصل از آزمون با بررسی‌های Lehner مطابقت و با بررسی‌های Guveen مغایر است. Lehner و Dolby نشان داده‌اند که لنفوسیتهای بیماران آفتی خاصیت سایتوتوکسیک برای EP مخاط دهان و لثه دارند و در مجاورت قرار گرفتن سرم بیماران با مخاط دهان باعث lymphocyte transformation می‌گردند.

همین طور Lehner بیان نمود که عواملی مثل ضربه و استرس سبب پرولیفراسیون لنفوسیتهای حساس‌شده می‌شوند و باعث تخریب سلولهای اپی‌تلیالی به واسطهٔ واکنشهای ازدیاد حساسیت نوع تأخیری می‌گردند. امروزه با استفاده از میکروسکوپ الکترونی توانسته‌اند T لنفوسیتهای تولیدکننده لنفوکین را در بیماران بیابند با بررسی توزیع سلولهای التهابی مکانیزم‌های با واسطه سلولی بیشتر مورد بحث است.

از طرفی افزایش فعالیت Natural Killer Cell ها نیز در این بیماران مشاهده شده است این سلولها به واسطهٔ وجود آنتی‌بادی‌ها قادر به تخریب سلولی هستند این NKC توسط رده سلولهای T8 فعال و با کمک ADCC خصوصاً IgG سبب تخریب بافتی می‌شود.

برخی معتقدند آنتی‌ژن‌های مواد غذایی نظیر گردو، فندق و گوجه فرنگی به روی لنفوسیتهای حاوی IgE می‌نشینند و بعد از ۴۸ ساعت سبب دگرانوله شدن این لنفوسیتها می‌شوند و در نهایت باعث ایجاد زخم در سلولهای اپی‌تلیالی می‌گردد.

از کلیه نظریات مطرح شده به طور خلاصه چنین برمی‌آید که وجود N.K.C در شروع بیماری نقش مهمی دارندچه آنتی‌ژن‌های داخلی و چه آنتی‌ژن‌های خارجی، چه تروما، میکروب، ویروس به عنوان عوامل اتیولوژیک می‌توانند سیستم ایمنی را بر هم زنند. به این طریق که ماکروفاژها helper را فعال و با تولید اینترلوکین 1 فعالیت H.T.C باز زیاد می‌شود از طرفی خود انترلوکین 1 واکنشهای التهابی ایجاد می‌کند H.T.C فعال نیز تولید اینترلوکین 2 می‌کند که سبب افزایش K.T.C و H.T.C می‌گردد، همین طور H.T تولید فاکتورهای رشددهنده BCell

را می‌کند که با بالا رفتن میزان آنتی‌بادی توسط B.C همراه است. از طرفی تولید IFγ (گاما اینترفرون) سبب هدایت HLA-DR به طرف بافتهای اپی‌تلیالی می‌شود که با فعال شدن K.T.C و نشستن بر روی سلولهای حاوی آنتی‌ژن‌های کلاس HLA, I و کلاس HLA, II سبب تخریب اپی‌تلیوم بافتی می‌گردد و بدین ترتیب نمای کلینیکی زخمهای آفتی قابل توصیف می‌شود.

خلاصه فارسی

اوستوماتیت عودکنندهٔ آفتی یک بیماری مزمن شایع است و این ضایعات دردناک و عودکننده بیشتر مخاط غیر کراتینیزه را در بر می‌گیرد. آفت معمولاً به تنهایی وجود دارد، اما بعضی اوقات به عنوان علامت دهانی سندرم بهجت محسوب می‌گردد.

زخمهای آفتی دارای سه نوع کلینیکی مشخص به نامهای زخمهای آفتی کوچک، زخمهای آفتی بزرگ و زخمهای آفتی تب‌خالی شکل می‌باشند.

اگرچه اتیولوژی آفت هنوز نامشخص و ناشناخته است، اما عواملی مانند ارث، ویروس، عوامل فیزیکی، هورمونی، آلرژی، عوامل میکروبی و اخیراً اختلالات ایمنی در علت بروز بیماری، مطرح می‌باشند. شواهد و مدارک زیادی مبنی بر دخالت پاسخهای ایمنی در پاتوژنز بیماری آفت وجود دارد:

۱ـ وجود آنتی‌بادی‌هایی بر علیه غشاء مخاطی دهان در بعضی از بیماران که ممکن است با ارگانیسمهای دهانی واکنش متقاطع نشان دهد.

۲ـ پیدایش کمپلکس ایمنی در بعضی بیماران

۳ـ ارتشاح لنفوسیت در مرحلهٔ ابتدایی زخمهای آفتی

۴ـ گزارش وجود واکنشهای ایمنی سلولی بر علیه بعضی از آنتی‌ژن‌ها

۵ـ ارتباط بیماری با آنتی‌ژنهای HLA

۶ـ مطالعات معتبر کمی در زمینهٔ میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی در بیماری آفت صورت گرفته است.

سطح ایمونوگلوبولین‌ها در بیماریهای دهانی تاکنون مورد مطالعهٔ دقیق قرار نگرفته است، به این منظور ما در این مطالعه با استفاده از روش Single Radial diffusion بر روی ۱۵ بیمار

مبتلا به آفت نوع Minor و در مرحلهٔ زخمی بودن، میزان ایمونوگلوبولین‌های سرمی آن را سنجیدیم و آنها را در مقایسه با ۱۱ نفر به عنوان افراد سالم قرار دادیم.

همچنین اجزاء کمپلمان (C_4 و C_3) در چهار بیمار مبتلا به آفت و پنج فرد گروه سالم مورد بررسی واقع شد. این مطالعات در طی بیش از ده ماه صورت گرفت.

نتایج آماری نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین IgA و IgM بیماران با گروه شاهد وجود ندارد، اما میزان IgG بیماران تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد از خود نشان می‌دهد.

تغییرات اجزاء C_4 و C_3 کمپلمان نیز در بیماران با افراد گروه شاهد یکسان می‌باشد.

کلیه نتایج در جداول ۶، ۷ و ۸ و به صورت نمایش در شکل ۱ و ۲ نشان داده شده است.

REFERENCES: الف: منابع لاتین

1. Cohen. L. 1978. Etiology. Pathogensis and classification of aphthous Stomatitis and Behget's Syndrome. *j. of oral Pathology*. 7:347-352.
2. Graykowski; [etal.]. 1978. Summary of work shop on recurrent aphthous stomatitis nd Behget's Syndrome. *j. Ame. dent. Assoc.* 97:599-602.
3. Green Span. J.S.; [etal.]. 1985. Lymphocyte fonction in recurrent aphthous ulceration. *j. of oral Pathology*. 14:592-602.
4. Guven. O. 1988. Serum immunoglobulin in Recurrent aphthous stomatitis. *j. Nihon. univ. sch. Dent.* 30:297-301.
5. Hooks. J.J. 1978. Possibility of Viral etiology in recurrent aphthous ulcer andf Behget's syndrome. *J. of oral Pathology*. 7:353-364.
6. Hoover. C.I.; [etal.]. 1986. Hamoral Responses and cross reactivity to viridans streptococci in Recurrent aphthous ulceration. *j. of Dent. Res.* 65:1101-1103.
7. Lynch. M.A.; [etal.]. 1984. *Burket's Oral Medicine Textbook*. Philadelphia: Lippincott.
8. McCarthy, P.L.; Shklar. G. 1980. Disease of the oral mucosa. Philadelphia: Lea & Febiger.
9. Mills, M.P.; [etal.]. 1980. Quantitative Distribution of inflamatory cells in Recurrent Aphthous stomatitis. *j. of oral. Res.* 59:562-566.
10. Rennie, J.S.; [etal.]. 1985. Recurrent Aphthous stomatitis. *Br. den. J.* 159:159-361.
11. Savage, N.W.; [etal.]. 1988. The proportion of suppressor-Inducer T-Lymphocytes is reduced in Recurrent Aphthous stomatitis. *j. of oral Pathology*. 17:293-297.
12. Savage, N.W.; [etal.]. 1985. T-Lymphocyte subset changes in Recurrent Aphthous stomatitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 60:175-180.
13. Savage, N.W.; [etal.]. 1986. Expression of class I and class II major histocompatibility Complex & antigen on epithelial cells in RecurrentAphthous stomatitis. *j. of oral Pathology*. 15:191-195.
14. Schroeder, H.E.; [etal.]. 1983. Stereologic analysis of leukocyte in filteration in oral ulcer of developing mikulicz aphthae. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 56:629-639.
15. Shafer, W.; [etal.]. 1983. *A Textbook of Oral Pathology*. Philadelphia: Saunders.

16. Stites, D.P.; Stobo, J.D.; Vivian Wells, J. 1987. Basic & Clinical Immunology. California: Appleton & Lange.
17. Thomas. D.W.; [etal.]. 1988. The Invitro Cytotoxic Effect of Leukocyte From Patients with Recurrent Aphthous ulcearation upon mouse 3T3 Fibroblast. *j. of oral Pathology*. 12:421-428.
18. Wood, N.K.; Goaz, P.W. 1985. *Differential diagnosis of oral Lesion*. St.Louis: Mosby yearbook.
19. Wray, D.; Vlago Poules. T.P. 1982. Food Allergens and basophil histamine release in Recurrent Aphthous stomatitis. *j. of oral medicine*. 54:388-394.

ب: منابع فارسی

۲۰ـ رضایی، ح. ۱۳۶۲. *آشنایی با ایمونولوژی برای دانشجویان پزشکی*.
۲۱ـ رویت، ایوان؛ لهنر، توماس. ترجمه کیهانی، عبدالحسین؛ فقیهی، شریعه؛ ۱۳۶۵. *ایمونولوژی بیماریهای دهان*. دفتر جهاد دانشگاهی دانشکده دندانپزشکی دانشگاه تهران: تهران.
۲۲ـ قائم‌مقامی، احمد؛ آبویانس، ویتالی. ۱۳۷۰. *ضایعات مخاط دهان*. انتشارات جهاد دانشگاهی: تهران.