

ایترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده طی دوره زخمی فعال و دوره بهبودی

دکتر معصومه شیرزایی^{#۱}، دکتر فاطمه نشاط^۲

۱-دانشیار مرکز تحقیقات بیماری های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، زاهدان، ایران
۲-استادیار مرکز تحقیقات بیماری های دهان و دندان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، زاهدان، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۷/۲۴ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۱/۲۸ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲۳

Salivary interleukin 2 levels in patients with recurrent aphthous stomatitis during active ulcerative and healing period

Masoomeh Shirzaiy^{#1}, Fathemeh Neshat²

¹Associated professor, Oral and Dental Research Center, Dental School, Medici Science, Zahedan, Iran

²Assistant professor, Oral and Dental Research Center, Dental School, Medici Science, Zahedan, Iran

Received: Sep 2021 ; Accepted: May 2022

Abstract

Background and Aim: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common oral mucosal injuries. Various studies have shown Contradictory and varied results about inflammatory cytokines and the biological dimensions related to this complication. This study aimed to compare salivary interleukin-2 levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (in the active ulcerative and healing periods) and healthy people.

Materials and methods: In this analytical and case-control study, unstimulated saliva samples of 25 patients with recurrent aphthous stomatitis (case group) in the ulcerative and healing periods and 25 healthy individuals (control group) were collected for assessment of interleukin-2 (IL-2) levels and transferred to the laboratory. Data were analyzed by SPSS 22 software and Independent t-test. P value of lower than 0.05 was significant.

Results: IL-2 salivary levels in RAS patients (114.53 ± 93.48) pg/ml and healthy controls (112.44 ± 55.185) had significantly difference (P < 0.001). Salivary IL-2 levels in RAS subjects in active ulcerative (114.93 ± 53.48) and healing periods (110.56 ± 56.71) pg/ml no significantly difference. (P > 0.05)

Conclusion: According to the results of the study, salivary IL-2 levels significantly increased in RAS people in the active ulcerative, and healing periods compared to healthy controls. However, salivary IL-2 in the active ulcerative, and healing periods had no changing.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, Interleukin-2, Saliv

*Corresponding Author: shirzaiy@gmail.com

J Res Dent Sci. 2022; 19(2): 112-118

خلاصه:

سابقه و هدف: استوماتیت آفتی عود کننده، یکی از شایع ترین آسیب های مخاطی حفره دهان است. پژوهش های گوناگون بیان کننده نتایج متضاد و متنوع درباره سایتوکاین های التهابی و ابعاد زیست شناختی مرتبط با این عارضه است. این مطالعه با هدف مقایسه سطح اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده (در دوره زخمی فعال و دوره بهبودی) و افراد سالم انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مورد-شاهدی نمونه بزاق غیر تحریکی ۲۵ بیمار مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده (گروه مورد) در فاز زخمی و بهبودی و ۲۵ فرد سالم (گروه شاهد) جمع آوری و جهت تعیین سطح اینترلوکین ۲ به آزمایشگاه انتقال داده شد. داده ها با نرم افزار آماری SPSS 22 و آزمون Independent t-test تجزیه و تحلیل شد. ($p < 0.05$) معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: میزان اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده ($114/93 \pm 53/48$) و افراد سالم ($112/55 \pm 44/185$) تفاوت آماری معنی داری داشت. ($P < 0.05$) در افراد مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده در دوره زخمی فعال ($114/93 \pm 53/48$) و دوره بهبودی ($110,56 \pm 56,71$)، تفاوت آماری مشخصی وجود نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج مطالعه به نظر می رسد میزان اینترلوکین ۲ بزاق در افراد مبتلا به آفت در دوره زخمی فعال و بهبودی بطور مشخص نسبت به افراد سالم افزایش می یابد. با این وجود میزان آن طی دوره عود و بهبودی تفاوت مشخصی ندارد.

کلید واژه ها: استوماتیت آفتی عود کننده اینترلوکین ۲، بزاق

مقدمه:

پژوهش های گوناگونی در زمینه تغییرات سرمی ایمونوگلوبین ها، کمپلکس ایمنی در گردش و زیر گروه های لنفوسیت های T و فعالیت سلول های کشته شده طبیعی در بیماران مبتلا به آفت گزارش شده است. انواع اینترلوکین که سایتوکاین هایی با کارآیی متفاوت بوده و در پاسخ های ایمنی و التهابی شرکت می کند در پاتوژنز بیماری آفت نقش موثری دارند.^(۶) اینترلوکین ۲ (یک نوع گلیکوپروتئین ۱۵ kDa می باشد که به نام فاکتور رشد لنفوسیت T نیز شناخته شده است {T cell growth factor (TCGF)}) این مارکر توسط سلول های T helper فعال ترشح می شود و موجب پرولیفراسیون سلول T و افزایش ترشح لنفوکاین می شود.^(۷,۸) Kalpana و همکاران با مقایسه سطح IL2 بزاق در مبتلایان به آفت و افراد سالم (۱۶ تا ۶۰ سال) دریافتند که سطح IL-2 بزاق در مبتلایان به RAS بویژه در گروه سنی ۳۰-۱۶ سال و زنان بالاتر است و عقیده داشتند اینترلوکین ۲ می تواند برای ارزیابی اثرات درمانی آفت موثر واقع شود.^(۹)

استوماتیت آفتی عود کننده دهان (RAS; Recurrent aphthous stomatitis) شایع ترین بیماری مخاط دهان

است که با تشکیل زخم های دردناک عود کننده متعدد یا منفرد در مخاط دهان مشخص می شود. شیوع این عارضه در جمعیت عمومی از ۲ تا ۶۶ درصد (با میانگین ۲۰ درصد) متفاوت است.^(۱-۳)

RAS تیولوژی چند عاملی دارد و عواملی مختلفی مانند ژنتیک، اختلالات ایمونولوژیک، عوامل هماتولوژیک، افزایش حساسیت غذایی و حتی عوامل روانی مانند اضطراب و استرس نیز در بروز آن نقش دارد. مطالعات مختلف بیان کردند که در موقعیتهای استرس زا تناوب و شدت زخم های آفتی دهان افزایش می یابد.^(۴,۵)

پاتوژنز بیماری RAS هنوز ناشناخته است به نظر می رسد که این بیماری بوسیله سیستم ایمنی میانجی گری می شود.^(۱-۵) پروسه RAS احتمالاً بوسیله تحریک اگزوزنوس یا اندوزنوس آنتی ژنیک لکوسیت ها که دقیقاً مکانیسم آن مشخص نشده بوجود می آید.^(۲)

سیستمیک بویژه مصرف اخیر کورتیکواستروئیدها و سابقه حداقل ۳ بار بروز این زخم‌ها در سال از بیمار گرفته شد. گروه شاهد شامل افراد سالم فاقد سابقه ابتلا به استوماتیت آفتی عود کننده بود که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد هماهنگ بودند. تشخیص زخم آفتی بر اساس تاریخچه و معاینه بیمار صورت گرفت. افراد مبتلا به پرپودنتیت و یا سایر بیماری‌های مخاطی دهان از مطالعه خارج شدند.^(۱۰،۹) پس از تکمیل پرسشنامه اطلاعاتی و کسب رضایت آگاهانه

پرسشنامه اطلاعاتی و کسب رضایت آگاهانه (IR.ZAUMS.REC.1398.097) جمع آوری بزاق غیر تحریکی (با روش تف کردن) بدون کاربرد هیچ نوع ماده تحریک کننده ای بین ساعت ۱۰-۹ صبح صورت گرفت. از شرکت کنندگان درخواست گردید، بزاق خود را در فاصله ۲ تا ۵ دقیقه هر ۶۰ ثانیه به داخل لوله با دهانه ۱ سانتی متر تخلیه کنند. (لازم بذکر است که بیمار می بایست حداقل ۹۰ دقیقه قبل از نمونه گیری از خوردن و آشامیدن اجتناب نماید).^(۱۲) برای بیماران مبتلا به آفت دو نمونه بزاقی (در ابتدای دوره زخمی فعال و مدتی پس از بهبودی کامل زخم) تهیه گردید. نمونه‌ها بلافاصله به آزمایشگاه پردیس فرستاده شد و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز شد. در نهایت نمونه‌ها با سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردیده (۱۰ دقیقه) و سطح اینترلوکین ۲ (بر حسب پیکوگرم/میلی لیتر) با استفاده از روش الایزا، اندازه گیری شد

کیت ELISA حاوی یک پلیت میکروتیتر است که با آنتی بادی اختصاصی IL-۲ پوشانده می شود. ابتدا استانداردها یا نمونه‌ها با یک آنتی بادی پلی کلونال متصل به بیوتین مخصوص (IL-۲) به چاهک پلیت میکروتیتر مناسب اضافه شدند. سپس، آویدین متصل به Horseradish Peroxidase (HRP) به هر میکروپلیت اضافه و انکوبه شد. همچنین محلول سوبسترا Tetramethyl benzidine (TMB) 3,3',5,5' به هر چاهک اضافه شد. چاهک‌های حاوی IL-۲، آنتی بادی متصل به بیوتین و آویدین متصل به آنزیم، دچار تغییر رنگ شدند. واکنش آنزیم-سوبسترا با افزودن

در مطالعه ی Avci, I همکاران نیز سطح برخی مارکرهای التهابی سرم از جمله اینترلوکین ۲ در مبتلایان به RAS افزایش بارزی داشت.^(۱۰)

طی مطالعه Guimaraes و همکاران مشخص شد میزان بروز ژن Th1 در مبتلایان به آفت دهانی افزایش یافته که این امر بر روی میزان تولید و ترشح سایتوکاین های سیستمیک همچون اینترلوکین ها تاثیر می گذارد.^(۱۱)

مطالعات انجام شده در زمینه نقش مارکرهای التهابی در روند بیماری آفت عود کننده دهانی مشخص نموده که در این بیماران میزان ترشح مارکرهای التهابی به صورت کنترل نشده در برابر عوامل محیطی افزایش می یابد.^(۹)

با توجه به اینکه درک و فهم دقیق پاتوژنز بیماری آفت می تواند راهگشای مناسبی برای ارایه روشهای درمانی جدید باشد و مطالعه بر روی نقش مارکرهای التهابی همچون انواع اینترلوکین ها در بروز آفت می تواند برای ساخت ترکیبات دارویی که تولید و ترشح این مارکر را مهار کرده مفید و موثر واقع شود، همچنین پژوهش های گوناگون بیان کننده نتایج متضاد و متنوع درباره سایتوکاین های التهابی و ابعاد زیست شناختی مرتبط با این عارضه است این مطالعه با هدف بررسی سطح مارکر التهابی اینترلوکین ۲ در بیماران مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده دهان طی دوره زخمی فعال و دوره بهبودی صورت گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی به منظور تعیین سطح IL-2 بزاق، نمونه بزاق غیر تحریکی ۲۵ فرد مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده مراجعه کننده به دانشکده دندانپزشکی زاهدان ۱۰-۳۰ سال (گروه مورد) و ۲۵ فرد سالم (گروه شاهد) جمع آوری گردید.^(۹) نمونه گیری به روش آسان و بر حسب نمونه‌های در دسترس انجام شد. در ابتدا تاریخچه ای مبنی بر عدم ابتلا به بیماری سیستمیک، عدم استعمال دخانیات، عدم بارداری، عدم درمان دارویی آفت و مصرف هر گونه داروی

جدول ۱- مقایسه سطح اینترلوکین ۲ بزاق در افراد مبتلا به آفت (دوره عود و بهبودی) و گروه کنترل

P value	اینترلوکین ۲ بزاق (pg/ml)	گروه مورد مطالعه
<۰/۰۰۱	۱۱۴/۹۳±۵۳/۴۸	مبتلا به آفت
	۵۵/۱۱۲±۴۴/۱۸۵	کنترل
۰/۵۳۲	۱۱۴/۹۳±۵۳/۴۸	آفت (دوره عود)
	۱۱۰/۵۶±۵۶/۷۱	آفت (دوره بهبودی)
<۰/۰۰۱	۵۵/۱۱۲±۴۴/۱۸۵	کنترل
	۱۱۰/۵۶±۵۶/۷۱	آفت (دوره بهبودی)

بحث

اینترلوکین ۲ که یک سایتوکاین پیش التهابی برگرفته شده از t-cell است، نقش مهمی در آسیب‌های التهابی و بیماری‌های اتوایمیون دارد.^(۹) که در مطالعه کنونی طی فاز زخمی و بهبودی زخم آفتی میزان آن ارزیابی شد و مشخص گردید سطح اینترلوکین ۲ بزاق در بیماران RAS طی دوره زخمی فعال و دوره بهبودی به طور بارز نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد. ($P < 0.01$) با این وجود سطح این بیومارکر التهابی طی دوره زخمی فعال (عود) و دوره بهبودی آفت تغییر بارزی نداشت. ($P > 0.05$)

تحقیقات متعددی در این حیطه صورت گرفته، لیکن مطالعات انجام شده بر روی نمونه بزاق و یا بررسی IL-2 در دوره زخمی فعال (عود) و بهبودی در مبتلایان به آفت محدود و اندک می‌باشد. همچنین مطالعات محدود انجام شده در این زمینه نتایج ضد و نقیضی دارد.

Kalpana و همکاران نشان داد که سطح IL2 بزاق در مبتلایان به RAS بویژه در گروه سنی ۳۰-۱۶ سال و زنان نسبت به گروه کنترل افزایش قابل توجهی دارد.^(۹) Avcı،

محلول مهار کننده خاتمه یافت و تغییر رنگ با دستگاه میکروپلیت ELISA در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه گیری شد. در این روش از کیت اینترلوکین ۲ انسانی ساخت شرکت کارمانیا پارس ژن ایران استفاده شد.

در نهایت داده‌های حاصله با نرم افزار آماری SPSS22 وارد کامپیوتر شده، جهت بررسی مارکر بزاقی در دو گروه مورد و شاهد از آزمون تی (independent sample t-test) با اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه مورد - شاهدی که جهت مقایسه سطح IL-2 بزاق در مبتلایان به RAS و افراد سالم انجام شد، ۲۵ فرد مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده (۱۴ مرد / ۵۶٪ و ۱۱ زن / ۴۴٪) با میانگین سنی ($22/72 \pm 2/38$ سال) و ۲۵ فرد سالم (شامل ۱۵ مرد / ۶۰٪ و ۱۰ زن / ۴۰٪) با میانگین سنی $22/38 \pm 2/38$ سال که از لحاظ سن و جنس با گروه مورد بودند مشابه وارد مطالعه شدند. ($P > 0.05$)

با توجه به توزیع نرمال داده‌ها بر اساس آزمون کولومونوگروف-اسمیرنوف ($P = 0.087$) تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون پارامتری تی استیودنت صورت گرفت.

در مطالعه حاضر میانگین سطح IL2 بزاق در افراد مبتلا به استوماتیت آفتی عود کننده و افراد سالم تفاوت معناداری نداشت. ($P < 0.01$) (جدول ۱)

با این وجود میانگین سطح اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده در دو فاز زخم فعال (عود) و بهبودی تفاوت آماری مشخصی نداشت. (جدول ۱)

در مطالعه کنونی میانگین سطح اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده طی دوره بهبودی با گروه کنترل اختلاف معناداری نداشت. ($P < 0.01$) (جدول ۱)

مطالعات اندک انجام شده بر روی بزاق، روش جمع آوری بزاق در مطالعات مختلف متفاوت بوده است. علاوه بر این میزان رقیق سازی در آزمایش الایزا نیز مزید بر علت می باشد.

مطالعه Seifi و همکاران تنها مطالعه ای است که سطح سایتوکاین های التهابی از جمله اینترلوکین ۱۷ را در فاز زخمی و بهبودی بررسی کرده است.^(۱۴) با این وجود، در مطالعه Kalpana و همکاران تمامی شرکت کنندگان را افراد مبتلا به زخم فعال تشکیل می دادند. با توجه به اینکه دوره زخمی آفت حداقل ۱۰ روز بطول می انجامد در این دو مطالعه اشاره ای به محدوده زمانی نمونه گیری پس از بروز زخم نشده است.^(۹) در حالیکه در مطالعه کنونی برای یکسان سازی، تمامی نمونه گیری های فاز زخمی دو روز پس از بروز آفت، و نمونه گیری فاز بهبودی سه روز پس از بهبودی کامل زخم صورت گرفته است. بر اساس یافته های مطالعه حاضر، با توجه به افزایش IL-2 بزاق در ابتدای بروز زخم و کاهش مختصر آن در فاز بهبودی، بنظر می رسد میزان این مارکر پس از دوره زخمی سیر نزولی پیدا کرده و احتمالاً در نهایت به محدوده نرمال نزدیک می شود که برای اثبات این موضوع می بایست مطالعات بیشتری در فواصل زمانی معین پس از بروز زخم آفت و بهبود آن صورت گیرد تا به نتایج دقیق تری در این زمینه دست یافت.

البته برخی مطالعات وجود دارند که گزارش کرده اند علیرغم افزایش اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به آفت میزان برخی سایتوکاین ها از جمله IL-10 در این افراد کاهش می یابد. اینترلوکین ۱۰ سایتوکاینی است که فانکشن سایر سایتوکاین های التهابی را مهار می کند. با شروع زخم آفتی میزان این مارکر کاهش یافته و بالطبع موجب افزایش عملکرد سایر سایتوکاین های التهابی می شود.^(۱۵) نتایج مطالعه Susanto و همکاران نشان داد که سطح کورتیزول بزاق پس از درمان آفت بطور مشخصی کاهش می یابد.^(۱۸) مطالعات انجام شده تا کنون به ارزیابی سطوح مارکرهای التهابی (از جمله اینترلوکینها) پس از درمان آفت نپرداخته اند و مطالعه حاضر

و همکاران نیز دریافت برخی مارکرهای التهابی سرم از جمله اینترلوکین ۲ در مبتلایان به RAS افزایش می یابد.^(۱۰) Simcic نیز به نتایج مشابهی در این زمینه در افراد مبتلا به سندرم سوزش دهان دست یافت یافته های مطالعات فوق با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشد.^(۱۳)

در مطالعه Seifi و همکاران سطح اینتر لوکین بزاقی در مبتلایان به RAS در دوره زخم فعال به طور مشخصی بیشتر از دوره بهبودی بود.^(۱۴) که از این نظر با نتایج مطالعه حاضر مطابقت ندارد. با این وجودBhosale و Albanidou- Farmaki و همکاران مشابه مطالعه حاضر دریافتند، سطح IL-2 بزاقی در گروه بیماران مبتلا به RAS در فاز زخمی نسبت به گروه کنترل به طور بارز افزایش می یابد.^(۱۶،۱۵)

التهاب فرایندی است که سیستم ایمنی را به سمت عفونت یا بافت های آسیب دیده هدایت می کند. التهاب مزمن یک نقش اساسی در پاتوژنز بیماری ها خصوصاً بیماری های خودایمنی، آلرژی و انواع سرطان ایفا می کند. اینترلوکین ۲ به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی دارای چندین پلی مورفیسم است که این پلی مورفیسم ها با میزان بیان این سایتوکاین ها در ارتباط است. پاره ای از مطالعات اینترلوکین ۲ را به عنوان یک بیومارکر مناسب برای شناسایی بیماری ها و ضایعات دهانی از جمله بیماری پرپودنتال معرفی کرده اند.^(۱۷) ولی برخی مطالعات نتایج متفاوتی ارائه داده اند؛ در همین راستا در مطالعه ای که توسط Pekiner و همکاران انجام شد؛ میزان IL-2 و IL-6 بزاق افراد مبتلا به RAS و گروه کنترل بر خلاف مطالعه حاضر تفاوت مشخصی نداشت.^(۷)

از طرفی، برخی مطالعات در بررسی میزان بزاقی این سایتوکاین التهابی در بیماری ها و ضایعات دهانی آن را بیومارکر مناسبی جهت شناسایی ضایعه معرفی نکرده اند.^(۱۳) یکی از دلایل مهم اختلاف نتایج مطالعات متعدد، اختلافات نژادی، سن و جنس و حجم نمونه است. همچنین تفاوت در روش های نمونه گیری نیز می تواند توجیه کننده اختلاف نتایج تحقیقات مختلف باشد. اکثر مطالعات بر روی نمونه سرم صورت گرفته است و در مورد

با توجه به این تفسیر، نتایج مطالعه حاضر از نقش IL-2 به عنوان یک فاکتور مهم در بیماری‌های التهابی حمایت می‌کند که این امر با توجه به نقش این بیومارکر در هدایت، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌ها و همچنین جلوگیری از پاسخ‌های بیش از حد التهابی منطقی به نظر می‌آید.

باتوجه به اینکه هر مطالعه‌ای محدودیت‌ها و نقاط ضعف مربوط به خود را دارد بهتر است که مطالعه‌ای تحت همین عنوان با حجم نمونه بالاتر در جوامع مختلف انجام شود تا امکان بررسی‌های بیشتر و تفسیر بهتر نتایج فراهم گردد. همچنین سطح مارکرهای التهابی قبل و بعد از درمان آفت ارزیابی و آنالیز گردد. نتایج این مطالعات قطعاً راهگشای مناسبی برای درک پاتوژنز دقیق آفت و ارایه روشهای درمانی نوین برای درمان این عارضه می باشد

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد سطح اینترلوکین ۲ بزاق در مبتلایان به استوماتیت آفتی عود کننده به طور بارز افزایش می یابد . به نظر می رسد این بیومارکر التهابی در پاتوژنز و پروسه بروز استوماتیت آفتی عود کننده تاثیر گذار باشد.

نیز بر روی بیماران آفتی که درمان دارویی دریافت نمی کردند انجام شده است. با توجه به این مقوله، انجام تحقیقات مشابه در این زمینه پس از درمان آفت می تواند راهکار مناسبی برای درک بهتر پاتوفیزیولوژی آفت بعنوان یک بیماری مولتی فاکتوریال باشد. نتایج گزارشات فوق بیانگر پیچیدگی پاتوژنز آفت در نژادها و قومیت های مختلف است.

امروزه بزاق به عنوان یک وسیله تشخیصی غیرتهاجمی و مقرون به صرفه برای غربالگری بیماران کاربرد دارد. برخی بیومارکرهای بزاقی در زمان سلامت و بیماری میزانشان قابل تغییر است. ارزیابی انواع بیومارکرها نه تنها روشی موثر برای پیشگیری و درمان بیماری‌هاست، بلکه ریسک فاکتورهای سلامتی را هم ارزیابی می‌کند. اینترلوکین ۲ یکی از این بیومارکرها است که بعنوان یک فاکتور التهابی در ضایعات مخاط دهان با منشا التهابی نقش کاربردی دارد.

آفت بیماری شایع مخاط دهان است که ایمنی سلولی و هومورال در آن دستخوش تغییراتی می شود. پاتوژنز ایجاد آفت بدین صورت است که با اتصال آنتی ژن های خاص به گیرنده های موجود در سطح سلولهای T غیر فعال و فعال سازی آنها در حضور اینترلوکین ۱ مشتق از ماکروفاژها، و در نهایت سنتز و ترشح IL-2 یا فاکتور رشد سلول T و بیان گذرا گیرنده ها، موجب افزایش جمعیت سلول T می شود و بالطبع رشد سلول B تقویت شده و موجب فعال سازی NK-cell و مونوسیت ها می شود.

TNF- α که یک سیتوکاین پیش التهابی است توسط مونوسیت های فعال ترشح شده و موجب فعال شدن سلول های T سیتوتوکسیک و نوتروفیل ها می شود در نتیجه نکروز اپیتلیوم و ضایعه آفتی رخ می دهد.^(۹،۱۹،۲۰) این پروسه توضیح می دهد که چرا میزان اینترلوکین ۲ در بیماران مبتلا به RAS در مقایسه با گروه کنترل سالم در مطالعه حاضر افزایش یافته است.

References:

- 1-Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(3):252-6.
- 2-Rajendran R. Shafer's textbook of oral pathology: 6th edition ,Elsevier India; 2009.
- 3-Rajmane YR, Ashwinirani SR, Suragimath G, Nayak A, Rajmane VS, Lohana M. Prevalence of recurrent aphthous stomatitis in western population of Maharashtra, India. *J Oral Res Rev* 2017;9(1):25-8
- 4-Karthiga Devi G, Ganapathy D. Awareness On Recurrent Aphthous Ulcer And Its Association With Stress Among Dental Students. *Int J Dentistry Oral Sci* 2021;08(04):2256-60
- 5-Shirzaiy M, Sarabadani J. Recurrent Aphthous Stomatitis and Related Factors Among 12-17-Year-Old Students in Zahedan, Iran. *J Res Dent Maxillofac Sci.* 2020;5 (1):3439
- 6-Elmslie RE, Dow SW, Ogilvie GK. Interleukins: biological properties and therapeutic potential. *J Oveterinary Internal Medicine* 1991;5(5):283-93.
- 7-Pekiner FN, Aytugar E, Demirel GY, Borahan MO. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behçet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathology & Medicine* 2012;41(1):73-9.
- 8-June CH, Jackson KM, Ledbetter JA, Leiden JM, Lindsten T, Thompson CB. Two distinct mechanisms of interleukin-2 gene expression in human T lymphocytes. *T-Cell Activation in Health and Disease: Elsevier; 1989.* p. 55-65.
- 9.Kalpana R, Thubashini M, Sundharam BS. Detection of salivary interleukin-2 in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(3):361.
- 10-Avci E, Akarlan Z, Erten H, Coskun-Cevher S. Oxidative stress and cellular immunity in patients with recurrent aphthous ulcers. *Braz. J. Med. Biol.* 2014;47(5):355-60.
- 11.Guimarães ALS, de Fátima Correia-Silva J, de Sá AR, Victória JMN, Diniz MG, de Oliveira Costa F, et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Archives of Oral Biology.* 2007;52(3):268-72.
- 12-Shirzaiy M, Dalirsani Z. The effect of glycemic control on salivary lipid peroxidation in type II diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13(3):1991-14.
- 13-Simcic D, Pezelj-Ribaric S, Gržic R, Horvat J, Brumini G, Muhvic-Urek M. Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome. *Mediators of inflammation.* 2006;2006(1): 54632.
- 14.Seifi S, Maliji G, Motalebnejad M, Maliji E, Khosravi Samani M, Farokhi R, et al. Salivary VEGF-R3, TNF- α , TGF- β and IL-17A/F Levels in Patients with Minor Aphthous. *Res. Mol. Med.* 2015;3(4):35-40.
- 15- Bhosale SS, Rajput BS, Takkar H, Bhagat SV, Vagger RM, Shaikh MIK. Establishment of Role of IL-2, IL-10 and IL-12 in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis—A Clinical Study. *J Contemporary Dental Practice* 2018;19(10):1242-5
- 16-Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2007;212:101–05.
- 17-McFarlane CG, Meikle MC. Interleukin-2, interleukin-2 receptor and interleukin-4 levels are elevated in the sera of patients with periodontal disease. *J Periodontal Research* 1991;26(5):402-8
- 18-Susanto H, Kendarwati P, Imanusti K, Widyaningsih L, Budiarti S, Supriatno A. Decreased Salivary Cortisol in Recurrent Aphthous Stomatitis Treat-ed with Topical Steroids . *J Islam Dent Assoc Iran.*2019; 31 (1) :26-32
- 19- Sun A, Chia JS, Wang WB, Chiang CP. “Tien-Hsien liquid” can modulate antigen-stimulated cytokine production by T-cells isolated from patients with recurrent aphthous ulcerations. *Am J Chin Med* 2005;33:559–71.
20. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e33–6