

Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Hematolojik Değişiklikler

HEMATOLOGIC CHANGES IN PATIENTS WITH RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Dr. Nilgün SOLAK TEKİN,^a Dr. Selim AYDEMİR,^b Dr. Tuna SEZER,^a Dr. Sibel DUYSAK,^a
Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR^a

^aDermatoloji AD, ^bİç Hastalıkları AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

Özet

Amaç: Rekürren aftöz stomatitde (RAS) etyopatogenez halen tam olarak açık değildir. Literatürde vitamin B12, folik asit ve demir eksikliğinin RAS oluşumundaki rolü ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız RAS'lı hastalarda hemoglobin, hematokrit, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeylerini araştırarak, hematolojik değişiklikleri değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 110 RAS'lı hasta ve 110 kontrol olgusu alındı. Tüm bireylerden 12 saatlik açlık sonrası venöz kan alınarak hemoglobin, hematokrit, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 ölçümü yapıldı.

Bulgular: RAS hastalarının %61.8'i hematolojik değişiklikler göstermekteydi. Hastaların %30'u anemikti, %25.4'ünde ferritin, %26.3'ünde vitamin B12 düşüklüğü vardı, sadece 1 hastada folik asit eksikliği bulunmaktaydı. Kontrol grubunda %37 olguda hematolojik değişiklikler mevcuttu; %10.9'u anemikti, %5.4'ünde ferritin, %5.4'ünde vitamin B12 eksikliği vardı, folik asit eksikliği hiçbir olguda yoktu. Çalışmadan elde edilen sonuçlar cinsiyet ayrımı yapılmadan karşılaştırıldığında; RAS grubunda hemoglobin, hematokrit, serum demir, ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Demir bağlama kapasitesi ise RAS grubunda anlamlı şekilde yüksekti. RAS ve kontrol grubundaki bireyler cinsiyetlerine göre karşılaştırıldıklarında; erkek hastaların ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin erkek kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu, kadın hastaların ise hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerlerinin kadın kontrollerden anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı.

Sonuç: RAS'lı hastalarda demir ve vitamin B12 eksikliği gibi hematolojik değişiklikler kontrollerden daha fazla bulunmaktadır. RAS'la gelen bütün hastaların hematolojik açıdan ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Rekürren aftöz stomatit; demir eksikliği anemisi; folik asit; vitamin B12

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007, 17:150-154

Abstract

Objective: The etiology of recurrent aphthous stomatitis (RAS) has not been fully understood. There are conflicting studies evaluating the role in the development of RAS of vitamin B12, folic acid and iron deficiencies in the literature. In this study, we aimed to assess the hematologic status in patients with RAS investigating the levels of hemoglobin, hematocrit, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin, folic acid and vitamin B12.

Material and Methods: Hemoglobin, hematocrit, serum iron, serum iron binding capacity, ferritin, folic acid and vitamin B12 levels were investigated in 110 patients with RAS and in 110 control subjects. Serum samples were collected after 12h fasting.

Results: In RAS patients, 30% were anemic and 61.8% showed hematinic deficiencies; 25.4% showed low serum ferritin; 26.3% showed low serum vitamin B12; only one patient showed serum folic acid deficiency. In the control group, 10.9% were anemic and 37% showed hematinic deficiencies; 5.4% showed serum ferritin deficiency; 5.4% showed serum vitamin B12 deficiency and none of the subjects showed serum folic acid deficiency. When the results obtained from the study were compared with the control group without making a gender distinction, it was observed that the levels of hemoglobin, hematocrit, serum iron and ferritin in RAS group were significantly lower than the control group. Serum iron binding capacity was significantly high in RAS group. When the individuals in RAS and control group were compared according to their sexes it was seen that the levels of ferritin and vitamin B12 in male patients were significantly lower than the male controls, and the levels of hemoglobin, hematocrit and ferritin in female patients were significantly lower than the female controls.

Conclusion: Patients with RAS have more hematinic deficiencies, such as iron and vitamin B12 deficiencies, compared with controls. We conclude that the full hematological screening of all patients with recurrent aphthae is necessary.

Key Words: Stomatitis, aphthous, recurrent;; anemia, iron-deficiency; folic acid; vitamin B 12

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 12.02.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nilgün SOLAK TEKİN
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ZONGULDAK
nilgunstekin@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral mukozada tek veya çok sayıda ağrılı tekrarlayan ülserlerle karakterize, sık görülen inflamatuvar bir hastalıktır. Prevelansı farklı toplumlarda %2 ile %66 arasında değişmekle birlikte tüm

dünyada oral mukozanın en sık görülen hastalığı olarak kabul edilmektedir. RAS, ülserlerin klinik özelliklerine göre minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç farklı tipte görülebilir. En yaygın tip minör ülserli RAS'tır ve vakaların yaklaşık %80'ini kapsar. Bu tipte ülserlerin çapları 1 cm'den küçüktür, 7-14 gün içinde skarsız iyileşirler. Majör RAS'da ülserlerin çapları 1 cm'den büyüktür, iyileşmeleri haftalar sürer ve genellikle skarla iyileşirler. Herpetiform RAS, en az görülen tiptir, çok sayıda noktasal lezyondan oluşur, bu lezyonlar birleşip 7-10 günde iyileşen düzensiz geniş ülserler meydana getirebilir.^{1,2}

Rekürren aftöz stomatitte etyopatogeneze halen tam olarak açık olmamasına rağmen, genetik ve immunolojik faktörler, lokal travma, sigara, stres, hormonal durum, beslenme, infeksiyöz ajanlar ve sistemik hastalıkların patogeneze katkıda buldukları kabul edilmektedir. Literatürde vitamin B12, folik asit ve demir eksikliğinin RAS oluşumundaki rolü ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır.²⁻⁵

Bu çalışmada RAS'lı hastalarda hemoglobin, hematokrit, serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeyleri araştırılarak, hematolojik değişiklikler değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine en az bir yıldır, yılda en az 3 kez tekrarlayan oral aft yakınması ile başvuran 110 hasta (48 erkek, 62 kadın) ve yaş ve cinsiyeti benzer olan 110 kontrol (48 erkek, 62 kadın) alındı.

Rekürren aftöz stomatitli tüm olgular Behçet hastalığı açısından araştırıldı. Behçet hastalığı, herhangi bir sistemik hastalık, kronik ishal öyküsü olan ve demir ve vitamin içeren ilaçları kullanan olgular çalışmaya alınmadı.

Kontrol grubu, hastanemiz Dermatoloji ve İç Hastalıkları polikliniğine RAS ve anemi dışı şikayetler ile başvuran olgulardan oluşturuldu. RAS grubuna uygulanan dışlama kriterleri kontrol grubu için de kullanıldı.

Tüm bireylerden 12 saatlik açlık sonrası venöz kan alındı. Tam kan sayımı, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi (SDBK), ferritin, folik asit ve vitamin B12 ölçümü yapıldı. Sonuçlar bizim laboratuvarlarımızın erkek ve kadın için kabul etmiş olduğu farklı normal aralıklarda değerlendirildi (Tablo 1, 2).

Elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programının 11.0 versiyonuna yüklenerek değerlendirildi. Verilerin analizinde

Tablo 1. Erkek olguların laboratuvar bulguları.

	RAS (n= 48)	Kontrol (n= 48)	p
Hemoglobin (13-18 gr/dl)	14.18 ± 1.5	14.55 ± 0.8	> 0.05
Hematokrit (40-52 %)	41.69 ± 4.0	42.97 ± 2.76	> 0.05
Serum demir (59-158 ug/dl)	89.41 ± 39.9	103.18 ± 1.3	> 0.05
SDBK (148-450 ug/dl)	327.04 ± 64.2	301.27 ± 102	> 0.05
Ferritin (18-148 ng/ml)	69,13 ± 52.6	125 ± 103	< 0.01*
Folik asit (3-17 ng/ml)	8.5 ± 4.08	9.7 ± 4.2	> 0.05
Vitamin B12 (200-982 pg/ml)	267 ± 87	370 ± 170	< 0.01*

*p= 0.01 için anlamlı bulundu.

Tablo 2. Kadın olguların laboratuvar bulguları.

	RAS (n= 62)	Kontrol (n= 62)	p
Hemoglobin (12-16 gr/dl)	12.50 ± 1.2	13.22 ± 1.6	<0.01**
Hematokrit (36-48 %)	36.88 ± 3.3	39.38 ± 3.0	<0.01**
Serum demir (37-145 ug/dl)	67.41 ± 30.4	78.40 ± 34.77	>0.05
SDBK (148-450 g/dl)	370.21 ± 69.8	349.48 ± 75.1	>0.05
Ferritin (9-148 ng/ml)	25.08 ± 30.3	41.02 ± 33.5	<0.05*
Folik asit (3-17 ng/ml)	10.05 ± 4.3	9.98 ± 3.4	>0.05
Vitamin B12 (200-982pg/ml)	337.40 ± 187	310.1 ± 82	>0.05

* p= 0.05 için anlamlı bulundu.

** p= 0.01 için anlamlı bulundu.

Student-T ve Ki-Kare testleri kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Hasta ve kontrol olguları çalışma hakkında bilgilendirilip onam formu imzalatıldı. Hastane etik kurulundan çalışma onayı alındı.

Bulgular

Rekürren aftöz stomatit grubu yaş ortalaması 40.96 ± 14.26 yıl (13-79) olan 110 (48 erkek, 62 kadın) hastadan, kontrol grubu ise yaş ortalaması 39.81 ± 13.25 yıl (16-78) olan 110 (48 erkek, 62 kadın) olgudan oluşuyordu. Hasta ve kontrol bireyler arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 3’de RAS ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları görülmektedir. Bunlar cinsiyet ayrımı yapılmadan karşılaştırıldığında; RAS grubunda hemoglobin, hematokrit, serum demir, ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü. Demir bağlama kapasitesi ise RAS grubunda anlamlı şekilde yüksekti.

Rekürren aftöz stomatit ve kontrol grubundaki bireyler cinsiyetlerine göre karşılaştırıldıklarında; erkek hastaların ferritin ve vitamin B12 düzeylerinin erkek kontrollere göre anlamlı şekilde düşük olduğu, kadın hastaların ise hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerlerinin kadın kontrollerden anlamlı şekilde düşük olduğu (Tablo 3) görüldü.

Laboratuvar sonuçlarına göre RAS hastalarının %61.8’inde, kontrol grubunun ise %37’sinde hematolojik değişiklikler bulunmaktaydı (Tablo 4).

RAS grubunun %30’u (33 olgu), kontrol grubunun ise %10.9’u (12 olgu) anemikti. Vitamin B12 eksikliği RAS grubunda %26.3 oranında bulunmaktaydı ve genellikle demir eksikliğine eşlik etmekteydi (sadece 9 olguda tek başına vitamin B12 eksikliği vardı). Kontrol grubunda %5.4 (6 olgu) oranında vitamin B12 eksikliği saptandı, bunların 2’si demir eksikliği ile beraberdi. Folik asit eksikliği RAS grubunda sadece 1 olguda vardı, kontrol grubunda ise hiç görülmedi. RAS grubundaki hemoglobin, hematokrit, serum demir, ferritin ve vitamin B12 düzeyi düşük olan olgu sayısının kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p < 0.01$) (Tablo 3, 4).

Tartışma

Demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin RAS etyopatogenezindeki rolü ve prevalansı tam

Tablo 3. RAS ve kontrol gruplarının laboratuvar bulguları.

	RAS (n=110)	Kontrol (n=110)	P
Hemoglobin	13.23 \pm 1.6	13.80 \pm 1.5	<0.01**
Hematokrit	38.98 \pm 4.3	40.94 \pm 3.4	<0.01**
Serum demir	77.01 \pm 36.4	89.22 \pm 35.4	<0.05*
SDBK	351.38 \pm 70.5	328.44 \pm 90.80	<0.05*
Ferritin	47.53 \pm 45.5	77.67 \pm 83.7	<0.01**
Folik asit	9.40 \pm 4.3	9.88 \pm 3.8	>0.05
Vitamin B12	307.06 \pm 186	336.60 \pm 131	>0.05

* $p=0.05$ için anlamlı bulundu.

** $p=0.01$ için anlamlı bulundu.

Tablo 4. Laboratuvar değerleri anormal olan olguların dağılımı.

	RAS (n=68, %61.8)		Kontrol (n=37, %33.6)		p
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	
	n= 23 (%20.9)	n= 45 (%40.9)	n= 16 (%14.5)	n= 21 (%19.1)	
Hemoglobin	14	18	2	6	< 0.01*
Hematokrit	15	18	8	6	< 0.01*
Serum demir	20	41	14	19	< 0.01*
SDBK	1	1	6	1	> 0.05
Ferritin	13	15	2	4	< 0.01*
Folik asit	1	0	0	0	> 0.05
Vitamin B12	18	11	4	2	< 0.01*

* $p= 0.01$ için anlamlı bulundu.

olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır.²⁻⁷ Porter ve ark. yaptıkları çalışmada RAS'lı hastaların %11.6'sında ferritin, %3.2'sinde vitamin B12 düşüklüğü saptamışlar ve RAS'lı tüm hastaların hematolojik taramadan geçirilmelerini önermişlerdir.⁶ Wray ve ark. 330 RAS'lı hastada yaptıkları çalışmada toplam %14.2 hastada demir (23 hasta), folik asit (7 hasta), vitamin B12 (6 hasta) eksikliği ve 11 hastada kombine eksiklik saptamışlar; verdikleri tedavi ile hastalarda başarılı sonuç elde etmişlerdir.⁷

Pişkin ve ark. 35 RAS'lı hastada yaptıkları çalışmada, serum demir, ferritin, folik asit değerlerini kontrollerden farklı bulmamışlar, ancak vitamin B12'de anlamlı düşüklük saptamışlardır.³ Olson ve ark. RAS'lı 90 hastada, Thongprasom ve ark. ise RAS'lı 33 hastada yaptıkları çalışmalarda tam kan, serum demir, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildirmişlerdir.^{4,5}

Dünyada erkeklerin ortalama %20'sinde kadınların ise %35'inde anemi olduğu, bu anemilerin yaklaşık %90'ının demir eksikliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda hücrel immünite defektleri ve oral mukoza değişiklikleri tanımlanmıştır.^{8,9} Bizim çalışmamızda RAS hastalarının %61.8'inde, kontrol grubunun ise %37'sinde hematolojik değişiklikler saptandı. RAS grubunda %30, kontrol grubunda %10.9 oranında anemi vardı, olguların çoğu demir eksikliği anemisiydi.

Rekürren aftöz stomatit patogenezinde folik asitin rolü tam olarak açıklanamasa da, folik asit eksikliğinde ya da metotreksat gibi folik asit antagonistleriyle tedavi esnasında oral mukozada ülser lezyonlar tanımlanmıştır. İlginç olarak bu ülserlerin folik asit takviyesiyle ya da topikal folinik asitle tedavi olduğu da bildirilmiştir.^{10,11} Bizim çalışmamızda sadece 1 RAS hastasında folik asit eksikliği saptandı, kontrol grubunda ise eksiklik yoktu.

Vitamin B12 ince barsaklarda emilir. Diyetle yetersiz alım veya bazı hastalıklar sebebi ile ince barsaklardan yetersiz emilim vitamin B12 eksikliğine yol açar. Palopoli ve Waxman RAS hastalığı-

nın vitamin B12 eksikliğiyle yakından ilişkili olduğunu, bunun intestinal emilimin azalması yoluyla geliştiğini söylemektedirler.¹² Vitamin B12 eksikliğinin RAS'a nasıl sebep olduğu ise henüz tam olarak açıklanamasa da, vitamin B12 eksikliği saptanan RAS'lı hastaların replasman tedavisine dramatik cevap vermeleri, bu vitaminin RAS patogenezinde doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir.¹³ Bizim çalışmamızda RAS grubunda 29 olguda (%26.3) vitamin B12 eksikliği saptandı. Bu olguların 20'sine demir eksikliği eşlik ediyordu, sadece 9 olguda tek başına vitamin B12 eksikliği vardı. Kontrol grubunda %5.4 (6 olgu) oranında vitamin B12 eksikliği saptandı, bunların 2'si demir eksikliği ile beraberdi.

Çalışmamız sonucunda RAS hastalarında demir eksikliğinin oldukça yaygın olduğunu gördük. Vitamin B12 düzeyi özellikle RAS'lı erkeklerde anlamlı düzeyde düşüktü. Tek olgu dışında folik asit eksikliği yoktu.

Bu çalışma sonucunda demir eksikliği ve vitamin B12 eksikliğinin RAS etyopatogenezinde göz önüne alınması gereken önemli faktörler olabileceğini, RAS'la gelen bütün hastaların hematolojik açıdan değerlendirilmesi gerektiğini söyleyebiliriz. Ancak geniş serilerle özellikle tedavi kontrollü çalışmaların yararlı olacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Crispian Scully CBE. The oral cavity and lips. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. Rook's Textbook of Dermatology. 7th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd; 2004. p.66.43.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc 2003;134:200-7.
3. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:66-7.
4. Olson JA, Feinberg I, Silverman S Jr, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;54:517-20.
5. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002;33:872-7.
6. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66:41-4.

7. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978;7:418-23.
8. Moore LL, Humbert JR. Neutrophil bactericidal dysfunction towards oxidant radical-sensitive microorganisms during experimental iron deficiency. *Pediatr Res* 1984;18:789-94.
9. Ranasinghe AW, Johnson NW, Scragg MA. Iron deficiency depresses cell proliferation in hamster cheek pouch epithelium. *Cell Tissue Kinet* 1987;20:403-12.
10. Dreizen S, Levy BM, Bernick S. Studies on the biology of the periodontium of marmosets: 8. The effect of folic acid deficiency on the marmoset oral mucosa. *J Dent Res* 1970;49:616-20.
11. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;2:490-3.
12. Palopoli J, Waxman J. Recurrent aphthous stomatitis and vitamin B12 deficiency. *South Med J* 1990;83:475-7.
13. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006;27:229-32.