

Tekrarlayan minör aftöz stomatitli hastalarda serum vitamin B12, folik asit ve hemoglobin düzeylerinin değerlendirilmesi

The evaluation of serum vitamin B12, folic acid and hemoglobin levels in patients with recurrent minor aphthous stomatitis

Dr. Giray Aynali,¹ Dr. Mustafa Özkan,² Dr. Ayşe Aynali,³ Dr. Betül Ceyhan,⁴
Dr. Hakan Armağan,⁵ Dr. Murat Yarıktaş,¹ Dr. Mustafa Doğan¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Düzce Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Düzce, Türkiye

³Isparta Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

⁴Isparta Devlet Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Isparta, Türkiye

⁵Isparta Devlet Hastanesi, Acil Servis Bölümü, Isparta, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada tekrarlayan minör aftöz stomatitli hastalarda serum hemoglobin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri değerlendirildi.

Hastalar ve Yöntemler: Haziran 2010 - Ocak 2012 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen tekrarlayan aftöz stomatitli 57 hasta (çalışma grubu; 30 erkek 27 kadın; ort. yaş 36.7±13.9 yıl; dağılım 13-74 yıl) ve tekrarlayan aftöz stomatitli olmayan 45 kronik tinnitus hastası (kontrol grubu; 18 erkek 27 kadın; ort. yaş 39.7±15.1 yıl; dağılım 20-80 yıl) olmak üzere, toplam 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum hemoglobin, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü ve istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Gruplar arasında hemoglobin ve folik asit düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Serum vitamin B12 düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). Her iki grupta, erkeklere kıyasla kadınlarda, folik asit ve hemoglobin düzeyleri anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0.05$).

Sonuç: Folik asit ve hemoglobin düşüklüğü değil fakat, vitamin B12 eksikliği, altta yatan aftöz stomatit etiyolojisinde rol oynayabilir. Tekrarlayan aftöz stomatit tedavisine vitamin B12 takviyeleri eklenebilir.

Anahtar Sözcükler: Folik asit; tekrarlayan aftöz stomatit; vitamin B12.

Objectives: This study aims to evaluate the serum levels of hemoglobin, vitamin B12 and folic acid in patients with recurrent minor aphthous stomatitis.

Patients and Methods: Between June 2010 and January 2012, a total of 112 patients including 57 with recurrent aphthous stomatitis (study group; 30 males 27 females; mean age 36.7±13.9 years; range 13 to 74 years) and 45 with chronic tinnitus patients without recurrent aphthous stomatitis (control group; 18 males 27 females; mean age 39.7±15.1 years; range 20 to 80 years) who were admitted to our clinic were included in this study. The serum hemoglobin, vitamin B12 and folic acid levels of the patients were measured and statistically compared.

Results: There was no significant difference in serum levels of hemoglobin and folic acid between the groups. Serum levels of vitamin B12 were significantly lower in the study group, compared to the control group ($p<0.05$). Serum levels of hemoglobin and folic acid were significantly lower in women compared to men in both groups ($p<0.05$).

Conclusion: Vitamin B12 deficiency, but not lower levels of folic acid and hemoglobin, may play a role in the underlying etiology of aphthous stomatitis. Vitamin B12 supplements may be added to the treatment of recurrent aphthous stomatitis.

Key Words: Folic acid; recurrent aphthous stomatitis; vitamin B12.



Tekrarlayan minör aftöz stomatitler (TAS) toplumun %25-30'unu etkileyen ve en sık görülen ağırlı oral mukozal lezyonlardan biridir.^[1-5] Etyopatogenezi hala net olarak anlaşılammakla birlikte genetik, immünolojik, alerjik faktörler, mikroorganizmalar, lokal travma, stres, sigara içimi, hormonal faktörler ve bazı besinlerin etkili olabileceği düşünülmektedir.^[2-5] Bu lezyonlar küçük çapta, çok sayıda, yuvarlak veya oval, birkaç gün veya birkaç aylık aralıklarla ağız içinde ortaya çıkan lezyonlardır.^[1,4] Şekline ve büyüklüğüne göre bu lezyonlar majör, minör ve herpetiform olmak üzere üç farklı kategoriye ayrılırlar. Minör tekrarlayan aftöz ülser, TAS'lerin %80'ini kapsamaktadır. Bu lezyonların boyu 2-8 mm arasındadır. Boyu 1 cm'den büyük olanlar majör ülserler olarak adlandırılır. Labial mukoza, bukkal mukoza, ağız tabanı gibi keratinize olmayan mukozal yüzeylerde ortaya çıkarlar. İz bırakmadan 10-14 gün içerisinde iyileşirler. Tekrarlayan aftöz stomatitler için etkin bir tedavi yöntemi henüz mevcut değildir. Öncelikle aftöz lezyonlarla birlikte olan sistemik hastalıklar dışlanmalıdır. Bazı çalışmalarda tam kan sayımı, folik asit (folat), vitamin B12 (B12) ve serum ferritin düzeylerinin araştırılması önerilmektedir.^[1,6]

Çalışmamızın amacı tekrarlayan minör TAS'li hastalarda hemoglobin (Hb), B12 ve folat düzeylerini ve bu üç faktörün minör aftöz stomatitlerle ilişkisini ortaya koymaktır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Haziran 2010 - Ocak 2012 tarihleri arasında Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniklerine başvuran 57 TAS'li (çalışma grubu; 30 erkek 27 kadın; ort. yaş 36.7±13.9 yıl; dağılım 13-74 yıl) ve idiyopatik tinnitus dışında bilinen bir hastalığı ve yakınması olmayan 45 hasta (kontrol grubu; 18 erkek 27 kadın; ort. yaş 39.7±15.1 yıl; dağılım 20-80 yıl) toplam 112 hasta dahil edildi. Tekrarlayan aftöz stomatit ile seyrederek bir sistemik ve lokal hastalığı olanlar (Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, diğer oral mukozal hastalıklar vs.) ve ilaç kullanım öyküsü (vitaminler, lokal veya sistemik steroid, kolşisin, kemoterapötik ajanlar vs.) olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bununla birlikte yaşı 12'nin üstünde olan kişilerden, bir yıl içinde en az üç atak oluşturan, nonkeratinize oral mukozada düzensiz aralıklarla ortaya çıkan, boyutu 1 cm'yi aşmayan ve birkaç gün ile birkaç hafta içinde spontan ve iz bırakmadan iyileşen oral aft yakınması olan hastalar dikkate alınarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma insan ögesinin bulunması nedeni ile Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı.^[7]

Serum hemoglobin, folat ve vitamin B12 değerleri parametrik olarak ve ayrıca B12 için 200 pg/ml'nin altındaki değerler düşük,^[1] 200-900 pg/ml arası normal^[2] ve 900 pg/ml'nin üstündeki değerler yüksek^[3] şeklinde kodlanarak nonparametrik olarak belirlendi. Folat için ise 15 yaş altı 3-21 ng/ml olanlarda ve 15 yaş üstü olanlarda ise 3-17 ng/ml değerleri referans kabul edilerek aynı şekilde kodlama yapıldı (Tablo 1, 2). Parametrik Hb, B12 ve folat değerleri hem gruplar arasında hem grup içi cinsiyetler arasında one-way ANOVA testi ile; nonparametrik B12 ve folat

Tablo 1. Yaş, hemoglobin, B12 ve folat düzeylerinin parametrik betimleyici değerleri

	Sayı	Ort.±SS	Min.-maks.
Her iki grup yaş (yıl)	102	38.0±14.4	13.0-80.0
Çalışma grubu yaş (yıl)	57	36.7±13.9	13.0-74.0
Kontrol grubu yaş (yıl)	45	39.7±15.1	20.0-80.0
Her iki grup hemoglobin	102	13.9±1.6	8.6-17.1
Çalışma grubu hemoglobin	57	13.9±1.9	8.6-17.1
Kontrol grubu hemoglobin	45	14.0±1.1	11.6-16.0
Her iki grup B12 (pg/ml)	102	295.2±236.1	76.8-1394.0
Çalışma grubu B12 (pg/ml)	57	242.9±128.8	92.6-772.7
Kontrol grubu B12 (pg/ml)	45	360.3±313.3	76.8-1394.0
Her iki grup folat (ng/ml)	102	8.0±3.7	1.4-20.0
Çalışma grubu folat (ng/ml)	57	8.2±3.9	1.4-20.0
Kontrol grubu folat (ng/ml)	45	7.7±3.5	4.0-16.0

Folat: Folik asit; Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

Tablo 2. Gruplara göre ve grup içi cinsiyete göre B12 ve folat düzeylerinin nonparametrik betimleyici değerleri

	Sayı	Median	Min.-maks.	Düşük (1)	Normal (2)	Yüksek (3)
Çalışma grubu B12	57	2	1-2	28	29	0
Erkek	30	1	1-2			
Kadın	27	2	1-2			
Kontrol grubu B12	45	2	1-3	11	30	4
Erkek	18	2	1-2			
Kadın	27	2	1-3			
Çalışma grubu folat	57	2	1-2	3	54	0
Erkek	30	2	1-2			
Kadın	27	2	1-2			
Kontrol grubu folat	45	2	2-2	0	45	0
Erkek	18	2	2-2			
Kadın	27	2	2-2			

Folat: Folik asit; Min.: Minimum; Maks.: Maksimum.

değerleri gruplar arasında Mann-Withney U testi ile ve nonparametrik B12 ve folat değerleri grup içi cinsiyetler arasında Wilcoxon testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. *P* değeri $p < 0.05$ olanlar anlamlı kabul edildi (Tablo 3).

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Parametrik ve nonparametrik değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda hemoglobin ve folat düzeyleri açısından anlamlı bir fark yoktu. Serum vitamin B12 düzeyleri ise

çalışma grubunda anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Ayrıca her iki grupta folat ve hemoglobin düzeyleri kadınlarda erkeklerden anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0.05$) (Tablo 1-3).

TARTIŞMA

Tekrarlayan aftöz stomatit etyolojisinde yiyecekler (domates, ceviz ve fındık gibi çerezler, çikolata), travmalar, mikroorganizmalar (streptokoklar, *M. tüberkülozis*, herpes virüsler, *H. pylori*), vitamin ve mineral eksiklikleri (demir, çinko, B1, B2, B3, folat, B12), stres, sigara ve bazı ilaçlar suçlanan faktörler arasındadır.^[1,8] Bu faktörlerle birlikte etyolojik

Tablo 3. Gruplar arası ve grup içi cinsiyetler arası yaş, hemoglobin, B12 ve folat düzeylerinin parametrik ve nonparametrik değerlerinin karşılaştırılması

	One-way ANOVA test (<i>p</i>)	Mann Withney-U test (<i>p</i>)	Wilcoxon test (<i>p</i>)
Çalışma grubu - kontrol grubu yaş	0.289		
Çalışma grubu - kontrol grubu hemoglobin	0.716		
Çalışma grubu - kontrol grubu B12	0.012	0.010	
Çalışma grubu - kontrol grubu folat	0.526	0.203	
Çalışma grubu (E-K) yaş	0.670		
Kontrol grubu (E-K) yaş	0.609		
Çalışma grubu (E-K) hemoglobin	<0.001		
Kontrol grubu (E-K) hemoglobin	<0.001		
Çalışma grubu (E-K) B12	0.335		0.670
Kontrol grubu (E-K) B12	0.056		0.050
Çalışma grubu (E-K) folat	0.710		<0.001
Kontrol grubu (E-K) folat	0.479		<0.001

Folat: Folik asit; Betimleyici değerler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir.

açından immünolojik mekanizmaların, interlökin tipleriyle bağlantılı güçlü genetik predispozisyonun, aile öyküsünün, otoimmün reaksiyonların ve hipersensitivite reaksiyonlarının da suçlandığı bir gerçektir.^[9-11] Ayrıca Köybaşı ve ark.^[12] sigara içicilerinde daha az TAS tespit etmişlerdir.

Tekrarlayan aftöz stomatit oluşumunda hematolojik eksikliklerin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Kozlak ve ark.^[13] yaptıkları bir çalışmada TAS öyküsü olan hastaların serum vitamin B12 ve folat seviyelerini kontrol grubuna göre düşük bulmuşlardır. Barnadas ve ark.^[14] yaptıkları çalışmada B12 ve folat seviyeleri ile beraber demir düzeylerini de düşük bulmuşlar ve oral aftöz stomatite neden olabilecek hematolojik eksiklikler olarak nitelemişlerdir. Compilato ve ark.^[15] çalışmalarının sonucunda nutrisyonel eksikliklerin ortadan kaldırılması ve sistemik hadiselerin önüne geçilebilmesi için rutin tarama ve serum demir, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin çalışılmasını önermişlerdir. Carozzo ve ark.^[9] ile Gülcan ve ark.^[16] ise serum vitamin B12 düzeyine bakılmaksızın basit, düşük riskli ve düşük maliyetli vitamin B12 tedavisinin verilmesini tavsiye etmişlerdir. Piskin ve ark.^[17] ve Köybaşı ve ark.^[12] yaptıkları çalışmalarda hematolojik olarak demir, ferritin ve folat düzeylerinde anlamlı fark saptamamışlar sadece vitamin B12 düşüklüğünün TAS gelişiminde rol oynadığını belirlemişlerdir. Biz de çalışmamızda TAS oluşumunda düşük folat ve Hb düzeylerinin rol oynamadığını fakat B12 düzeyindeki düşüklüklerin etkin rol oynadığını tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda folat ve Hb düzeylerinin aynı yaş grubundaki aft olan ve olmayan kadınlarda, erkeklere oranla daha düşük olduğunu tespit ettik. Ayrıca çalışma grubunda yüksek B12 düzeyine hiç rastlanmamışken kontrol grubunda dört kişide B12 düzeyi normal sınırların üzerinde saptanmıştır (Tablo 2). Bütün bu bulgular bize normal ve yüksek B12 düzeylerinin TAS oluşumu açısından önleyici etki yapabileceğini düşündürdü.

Tanıya giderken tekrarlayan aftöz lezyonlara neden olan Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar mutlaka ekarte edilmeli ve bu nedenle tedavi öncesi sistemik hastalık komponenti olabilecek bu lezyon doğru tanımlanmalıdır. Bu durum TAS olgularına uygun tedavinin başlanması açısından önem arz eder.

Tedavide temel hedefler ağrının kontrolü, iyileşmenin hızlandırılması ve yeni ülser oluşumunun azaltılmasıdır. Bu hedefleri bütünüyle karşılayan bir tedavi henüz mevcut değildir. Kortikosteroidler,

gümüş nitrat ile kimyasal koterizasyon, anestezipler ve sukralfat gibi lokal uygulamaların yanında sistemik olarak kolşisin, dapson verilmesi yaygın olarak bilinen yöntemlerdir. Bunların dışında rutin kullanıma girmemiş etanersept gibi tümör nekroz faktör (TNF) antagonistleri, interferon- α , irsogladin maleat ve hatta bazı antineoplastikler de (azotiyopürin, metotreksat) denenmiş ve faydalı oldukları iddia edilmiştir.^[1,18]

Sonuç olarak, bütün bu çalışmalar ve bizim çalışmamız göz önüne alındığında B12'nin TAS etyolojisindeki yeri ve önemi anlaşılmaktadır. B12 içeren preparatların B12 eksikliği olanlarda ve hatta B12 düzeyi normal olan TAS'li hastalarda tedavide yer alabileceği düşünülmektedir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. Otolaryngol Clin North Am 2011;44:79-88, v. doi: 10.1016/j.otc.2010.09.003.
2. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. Saudi Med J 2006;27:381-4.
3. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, Masalha T, Masalha R. Case report: Recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. Can Fam Physician 2005;51:844-5.
4. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol 2011;15:252-6. doi: 10.4103/0973-029X.86669.
5. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33:221-34.
6. Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carozzo M, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2011;17:755-70. doi: 10.1111/j.1601-0825.2011.01840.x.
7. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
8. Köktürk A, Delialioğlu N, Baz K, Yazıcı AC, İkiçoğlu G, Demirseren D, et al. Rekürren aftöz stomatit ve helicobacter pylori. T Klin J Dermatol 2003;13:137-40
9. Carozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis: current etiopathogenetic and therapeutic concepts. Minerva Stomatol 1995;44:467-75. [Abstract]

10. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
11. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:728-32.
12. 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.
13. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010;39:420-3. doi: 10.1111/j.1600-0714.2009.00867.x.
14. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. *Med Clin (Barc)* 1997;109:85-7. [Abstract]
15. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:667-73. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03482.x.
16. Gulcan E, Toker S, Hatipoğlu H, Gulcan A, Toker A. Cyanocobalamin may be beneficial in the treatment of recurrent aphthous ulcers even when vitamin B12 levels are normal. *Am J Med Sci* 2008;336:379-82. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816a05f2.
17. 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.
18. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1019-26.