

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARDA SERUM VİTAMİN B 12, FERRİTİN VE FOLAT DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Evaluation of Serum Levels of Vitamin B12, Ferritin and Folate in Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis

Arzu Ataseven¹, Perihan Öztürk², Ergül Kurutaş³

ÖZET

Giriş ve Amaç: Rekürren aftöz stomatit (RAS) oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından birisidir. Hastalığın etyopatogeneziyle ilgili birçok fikirler öne sürülmüştür ancak halen tam olarak bilinmemektedir. Literatürde vit B 12, ferritin ve folatın RAS oluşumundaki rolü ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız RAS'lı hastalarda hemoglobun, serum vit B 12, folat ve ferritin düzeylerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 96 RAS'lı hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 40 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Hasta ve kontrol grupları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: RAS'lı hastaların %31,2' si anemikti, %20,5' inde vit B12, %27,5' inde ferritin, %4,1' inde folat düşüklüğü vardı. Kontrol grubunun %15' i anemikti, %5,6' sında vit B12, %21,6' sında ferritin eksikliği vardı, folat eksikliği hiçbir olguda yoktu. RAS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; RAS grubunda hemoglobun ve serum vit B12 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu görüldü (p<0,05).

Sonuç: RAS'lı hastalarda anemi ve vit B 12 eksikliği sık olarak görülmektedir. Bu nedenle RAS'lı hastaların hematolojik tetkiklerinin araştırılmasını tavsiye etmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Rekürren aftöz stomatit, Oral ülser, Stomatit.*

ABSTRACT

Background and Design: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common oral mucosal disease. Many suggestions about etiopathogenesis have been proposed but have not been fully understood. There are conflicting studies in the literature, evaluating the role of vitamine B12, ferritin and folate in the occurrence of RAS. In this study, we aimed to investigate hemoglobun, serum vit B12, folate and ferritin levels in patients with RAS.

Material and Methods: The study was composed of 96 patients with RAS and 40 healty age-sex matched controls. The patient and healty groups were evaluated retrospectively.

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği Konya

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Kahramanmaraş

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Kahramanmaraş

Arzu Ataseven, Uzm. Dr.
Perihan Öztürk, Yrd.Doç. Dr.
Ergül Kurutaş Doç. Dr.

İletişim:

Uzm.Dr. Arzu Ataseven
Konya Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği Meram/KONYA

Tel: 0505 691 58 59

e-mail:

arzuataseven@hotmail.com

Results: 31,2% of RAS patients were anemic and serum vit B12, ferritin and folate levels were lowered (20,5%, 27,5% and 4,1% respectively). 15% of the subjects in the control group were anemic and 5,6% showed low vit B12 and 21,6% low ferritin levels. None of the subjects had folate deficiency. When the results obtained from the study were compared with the control group, it was observed that hemoglobin and serum vit B12 levels were significantly lower in RAS group than in the control group ($p<0.05$).

Conclusion: Anemia and vit B12 deficiency were frequently seen in patients with RAS. Therefore, hematological screening should be performed in these patients.

Key words: *Recurrent aphthous stomatitis, Oral ulcer, Stomatitis.*

GİRİŞ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral mukozanın kronik, ağrılı, tekrarlayıcı, nekroze ülserlerle karakterize, sık görülen hastalıdır (1). Prevalansı farklı toplumlarda %2 ile %66 arasında değişmekle birlikte tüm dünyada oral mukozanın en sık görülen hastalığı olarak kabul edilmektedir (2). RAS çocukluk ve ergenlik döneminde başlar ve klinik olarak 3 şekilde görülür; minör, majör ve herpetiform aftlar. Minör RAS en sık görülen tipidir, RAS' ların %70' inden fazlasını bu tip oluşturmaktadır (3,4). RAS immünopatogenezinde henüz fikir birliğine varılmamıştır. Genetik yatkınlığın, minor immünolojik mekanizmaların ve çeşitli predispozan faktörlerin rol alabildiği multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir (5). Literatürde vit B12, folat ve demir eksikliğinin RAS oluşumundaki rolü ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır (6-10).

Bu çalışmada RAS' lı hastalardaki hemoglobin, serum vit B12, ferritin ve folat düzeyleri retrospektif olarak araştırıldı ve değişiklikler değerlendirildi.

MATERYAL - METOD

Çalışma Konya Eğitim Araştırma Hastanesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniklerine Temmuz 2010-Eylül 2011 tarihleri arasında yılda en az 3 kez aft şikayeti ile başvurmuş 96 RAS hastası ve yaş, cinsiyet uyumlu 40

sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. Bu hastaların dosyalarından yaşları, cinsiyetleri, hemoglobin (Hb), serum vit B 12, ferritin ve folat değerleri retrospektif olarak kaydedildi. Behçet hastalığı tanısı konulanlar, sistemik bir hastalığı olanlar, demir ve vitamin tedavisi alanlar çalışmadan dışlandı. Kontrol grubu polikliniklerimize sistemik hastalığı olmayan ve oral ülser dışı şikayetle başvuran hastalardan oluşturuldu. Laboratuvar normal referans aralığı Hb için erkekte 13-18 gr/dl, kadında 12-16 gr/dl; vit B 12 için 211-911 pg/ml; ferritin için 10-291 ng/ml; folat için 3,1-20 ng/ml olarak kabul edildi.

Tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.0 programına yüklenerek değerlendirildi. Verilerin analizinde student t testi ve ki kare testleri kullanıldı. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi. Sonuçlar değerlendirilirken \pm olarak verilen rakamlar standart sapma değerleridir.

BULGULAR

Hastaların ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $34,09\pm 15,04$ (16-73) ve $32,45\pm 12,70$ (17-63) idi. Hastaların %34,7' si (34 hasta) erkek, %65,3' ü (62 hasta) kadın olup kontrol grubunun %37,5' i (16 hasta) erkek; %62,5' i (24 hasta) kadındı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel farkı yoktu ($p>0,05$).

Tablo 1: RAS ve Kontrol Gruplarındaki Hemoglobin, Vit B 12, Ferritin ve Folat Düzeyleri Ortalamaları

	RAS	Kontrol	P
Hemoglobin (gr/dl)	13,23±1,59	14,72±2,37	<0,001
Vit B 12 (pg/ml)	339±141	350±126	>0,05
Ferritin (ng/ml)	36,27±32,54	40,47±28,24	>0,05
Folat (ng/ml)	11,07±9,35	11,07±3,75	>0,05

RAS: Rekürren aftöz stomatit

Tablo 2: RAS ve Kontrol Gruplarındaki Hemoglobin, Vit B 12, Ferritin ve Folat Düşüklüğünün Oranları

	RAS	Kontrol	P
Anemi	%31,2	%15	<0,05
Vit B 12 düşüklüğü	%20,5	%5,6	<0,05
Ferritin düşüklüğü	%27,5	%21,6	>0,05
Folat düşüklüğü	%4,1	%0	>0,05

RAS: Rekürren aftöz stomatit

RAS grubunda Hb değerleri ortalama 13,23±1,59 iken kontrol grubunda 14,72±2,37 idi (p<0,001). Bakılan diğer biyokimyasal tetkiklerin ortalama değerleri Tablo 1’ de gösterilmiştir.

RAS ve kontrol grubunda Hb, vit B 12, ferritin ve folat düşüklük oranına bakıldığında RAS’ lı hastaların %31,2’ sinde, kontrol grubunun %15’ inde anemi vardı (p<0,05). RAS’ lı hastaların %20,5’ inde vit B 12 düşüklüğü gözlenirken kontrol grubunda %5,6 idi (p<0,05). Ferritin düşüklüğü RAS grubunda %27,5 iken kontrol grubunda %21,6 oranındaydı (p>0,05). Folat düşüklüğü RAS grubunda %4,1 olup kontrol grubunda %0’ dı (p>0,05, tablo 2).

TARTIŞMA

RAS kişinin hayat kalitesini etkileyen ağrılı oral ülserlerle karakterize bir hastalıktır. Genel tıp pratiğinde sık görülmesine rağmen etyoloji ve hastaya yaklaşım tam olarak belli değildir. Yaş, cinsiyet, lokal travma, stres

ve anksiyete, mikrobiyal faktörler, aile hikayesi, yiyecek hassasiyeti, ilaçlar, hormonal dengesizlik, immün bozukluk hastalığa predispozan durumlardır. Bununla birlikte Behçet hastalığı, gastrointestinal bozukluklar, Sweet sendromu, PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit), immün bozukluklar ve demir, folat ve vit B 12 eksikliğini içeren hematinik bozukluklara sekonder olarak RAS ortaya çıkmaktadır (11).

Ferritin, folat ve vit B12 eksikliğinin RAS etyopatogenezindeki rolü ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Literatürde bu konu ile ilgili birbiriyle çelişen çalışmalar bulunmaktadır (6-9,12,13). Birçok çalışma RAS ile ferritin, vit B 12 ve folat eksikliği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (7,10,13,14-26). Burgan ve ark. (25) çalışmalarında %16,8 ferritin düşüklüğü; %26,6 vit B 12 düşüklüğü, %4,9 folat düşüklüğü tespit etmişlerdir. Barnadas ve ark. (26) çalışmalarında %26,2 oranında hematolojik eksiklik tespit etmişlerdir.

Wray ve ark. (10) 330 RAS' lı hastada yaptıkları çalışmada 23 hastada demir, 7 hastada folat, 6 hastada vit B 12 eksikliği ve 11 hastada kombine eksiklik saptamışlar; verdikleri tedavi ile hastalarda başarılı sonuç elde etmişlerdir. Porter ve ark. (12) yaptıkları çalışmada RAS' lı hastaların %11.6' sında ferritin, %3.2' sinde vit B12 düşüklüğü saptamışlar ve RAS' lı tüm hastaların hematolojik taramadan geçirilmelerini önermişlerdir.

Solak ve ark. (2) 110 hastalık çalışmalarında %61,8 oranında hematolojik değişiklik tespit etmişlerdir. Bu hastaların %30' u anemikti. Hastaların %25,4' ünde ferritin, %26,3' ünde vit B 12 eksikliği, sadece 1 tanesinde folat eksikliği tespit edilmişti.

Aras ve ark. (5) 64 hastalık çalışmalarında hastaların %17' sinde ferritin düşüklüğü; %1' inde vit B 12 düşüklüğü tespit ederken bu hastaların hiçbirinde folat eksikliği tespit etmediler. Eksiklik tespit ettikleri hastalara demir ve vit B 12 tedavisi verdiklerinde hastaların %21,7' sinde tam iyileşme gözlemleriler (5). Yine Kozlak ve ark. (27) vit B 12 ve folat eksikliği ile RAS arasında bir ilişki olduğunu ve bunların takviyesi ile hastalığın sıklığının azaldığını bildirmişlerdir.

Volkov ve ark. (28) 58 hastalık plasebo kontrollü bir çalışmada vit B 12 tedavisinin serum vitamin seviyelerinden bağımsız olarak RAS hastalarında etkili olduğunu bildirmişlerdir. Compilata ve ark. (11) RAS hastalarının %56,2' sinde hematinik eksiklik; %8,8' inde folat eksikliği; %15,6'sında vit B 12 eksikliği; %40,6'sında ferritin düşüklüğü tespit etmişlerdir. Öztürk ve ark. (29) 39 hastalık gruplarında %26 hastada ferritin, %31 hastada vit B 12 ve %22 hastada folat eksikliği saptamışlardır.

Bazı çalışmalarda da RAS ile demir, vit B 12 ve folat eksikliği arasında ilişki gösterilememiştir. Pişkin (1) ve ark. (7) ile Köybaşı ve ark sadece vit B 12 düzeyinde düşüklük saptamışlar, ferritin, folat düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptamamışlardır. Olson ve ark. (8)

RAS' lı 90 hastada, Thongprasom ve ark. (9) ise RAS' lı 33 hastada yaptıkları çalışmalarda tam kan, serum demir, ferritin, folat ve vit B12 düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildirmişlerdir. Gönül ve ark. (30) Behçet hastaları ile RAS hastalarının ferritin, vit B 12 düzeylerine baktıkları çalışmalarında her iki grupta da bu değerlerde değişiklik saptamamışlardır.

Dünyada erkeklerin ortalama %20' sinde kadınların ise %35' inde anemi olduğu, bu anemilerin yaklaşık %90' ının demir eksikliğinden kaynaklandığı bilinmektedir. Demir eksikliği olan hastalarda hücre sel immünite defektleri ve oral mukoza değişiklikleri tanımlanmıştır (2). Bizim çalışmamızda RAS hastalarının %31,2' sinde kontrol grubunun %15' inde anemi bulunmaktaydı.

Ferritin düşüklüğü ise RAS grubunda %27,5 iken kontrol grubunda bu oran %21,6 idi.

Folat eksikliğinin hangi mekanizma ile afta sebep olduğu bilinmese de metotreksat alan hastalarda folat eksikliğine bağlı aft geliştiği bildirilmekte ve bu ülserlerin folat takviyesi ile düzeldiği de bildirilmektedir (2). Çalışmamızda RAS grubunda %4,1 folat eksikliği mevcutken kontrol grubunda folat eksikliği yoktu.

Vitamin B12 eksikliğinin RAS' a nasıl sebep olduğu ise henüz tam olarak açıklanamasa da, vit B12 eksikliği saptanan RAS' lı hastaların replasman tedavisine dramatik cevap vermeleri, bu vitaminin RAS patogenezinde doğrudan bir rolü olduğunu düşündürmektedir (1). Biz çalışmamızda vit B 12 eksikliğini hastaların %20,5'inde tespit ettik. Kontrol grubunda bu oran %5,6 idi.

Çalışmaların birçoğunda RAS' ta ferritin, vit B 12 ve folat gibi hematinik eksikliklerin azımsanmayacak bir öneme sahip olduğu gösterilmektedir.

Bu çalışma sonucunda hemoglobin düşüklüğü ve vit B12 eksikliğinin RAS etyopatogenezinde göz önüne alınması gereken önemli faktörler olabileceğini, RAS' la gelen bütün hastaların bu açıdan hematolojik olarak değerlendirilmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yılmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *American Journal of Otolaryngology—Head and Neck Medicine and Surgery* 2006;27(3): 229–32.
2. Solak Tekin N, Aydemir S, Sezer T, Duysak S, Altınyazar H. Hematologic Changes In Patients With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17 (2): 150-54.
3. Erdoğan FG, Çakır GA, Gürler A, Elhan AH, Basku Ul. Genç Yaş Grubunda Aftöz Stomatit Sıklığı ve Çeşitli Kişisel Değişkenler ile İlişkisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 21 (1): 63-8.
4. Kılıç SŞ, Demirbaş T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri* 2005; 4 (2): 107-11.
5. Aras N, Baykal K, Gür Ar, Özcan S. Rekürrent Aftöz Stomatit Etiyopatogenez ve Tedavisinde Serum Vitamin B12, Ferritin ve Folat Düzeyleri. *T Klin Dermatol* 1993, 3 (1): 72-4.
6. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134 (4):200-7.
7. 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 (1):66-7.
8. 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 (7):517-20.
9. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33 (9):872-7.
10. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent Aphthae: Treatment with Vitamin B12, Folic Acid, and Iron. *BR MED J* 1975; 31 (6):490-3.
11. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J EADV* 2010;24(8):667–3.
12. 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 (1):41-4.
13. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978; 7(5): 418-23.
14. Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol* 1983; 12 (3): 290–9.
15. Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1976;1(1): 11–3.
16. Challacombe SJ, Barkhan P, Lehner T. Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977; 15(1): 37–48.
17. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21(3): 223–6.

18. Tyldesley WR. Recurrent oral ulceration and coeliac disease. A review. *Br Dent J* 1981;151(1): 81–3.

19. Rogers RS, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol* 1986;27(2):98–103.

20. Field EA, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987; 163(1): 19–22.

21. Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent* 1992;51(1): 14–6.

22. Weusten BL, van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53(2): 172–5.

23. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(4): 389–91.

24. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82(7): 634–6.

25. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J* 2006; 27(8): 381– 4.

26. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. *Med Clin (Barc)* 1997; 109(1): 85–7.

27. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with re-

current aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39(5):420–3.

28. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, Press Y. Effectiveness of Vitamin B12 in Treating Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *JABFM* 2009; 22(1) :9-16.

29. Öztürk G, Erboz S, Günbay S, Özkılıç H. Rekürrent aftöz stomatitte serum B12, folik asit, demir ve ferritin düzeyleri. *Deri Hastalıkları Arş* 1992; 26(1) :13-6.

30. Gönül M, Gül Ü, Kılıç C, Külcü Çakmak S, Soylu S, Kılıç A. Homocysteine levels in patients with Behçet's disease and patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Rheumatol* 2009; 28 (8):1153–6.