



KLİNİK ÇALIŞMA

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTLİ 112 HASTANIN DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİ: RETROSPEKTİF İNCELENME

Dr. Umut SAKARYA¹, Dr. Onur GÜNDOĞAN², Dr. Abdulkadir İMRE³, Dr. Banu ARSLAN⁴, Dr. Ercan PINAR³

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Konya, Türkiye ²Mardin Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Mardin, Türkiye

³İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, İzmir, Türkiye ⁴İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Amaç: Rekürren aftöz stomatit hastalarında anemi ve anemi etiyojisinde önemli yer tutan demir, vitamin B 12 ve folat eksikliklerinin görülme sıklığını araştırmak, bu hastalarda laboratuvar tetkiklerinin rutin olarak istenmesinin gerekliliğini sorgulamak.

Yöntem ve Gereçler: Ocak 2012 - Kasım 2012 tarihleri arasında kulak burun boğaz polikliniğinde rekürren aftöz stomatit tanısı almış, hastane otomasyon sisteminden demografik ve laboratuvar verilerine eksiksiz ulaşılan, 18 yaşından büyük 112 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, tam kan sayımları, serum demiri ve demir bağlama düzeyi, ferritin, vitamin B 12 ve folat düzeyleri kaydedildi. Hematolojik eksikliklerin görülme sıklığı hesaplandı, bu defisitlerin birbirleri ve cinsiyet ile olan ilişkileri istatistiksel olarak araştırıldı.

Bulgular: 75 kadın, 37 erkek toplam 112 hastanın yaşları 18 ile 80 arasında (ortalama yaş 39,1 ± 15,1) değişmekteydi. Hastalardan sadece 4 tanesinde (%3,6) anemi saptandı. 77 hastada (%68,8) serum demiri, ferritin, vitamin B 12 veya folat düzeylerinden en az birisi düşük bulundu. 63 hastada (%56,3) serum demir düzeyleri düşük bulundu ve en sık gözlenen hematolojik defisit olarak izlendi. Ferritin düzeyleri 42 hastada (%37,5) düşük saptandı. Vitamin B 12 ve folat düzeyleri ise 15'er hastada (%13,4) düşük bulundu.

Sonuç: Bizim çalışmamızdaki her üç hastanın ikisinde hematolojik eksiklik izlendi. Eksiklik oranlarının bu kadar yüksek olması, rekürren aftöz stomatit nedeniyle başvuran hastalardan laboratuvar tetkiklerinin rutin olarak istenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Aftöz stomatit, anemi, demir, ferritin, vitamin B 12, folat

THE DEMOGRAPHIC AND LABORATORY DATA OF 112 PATIENTS WITH RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

SUMMARY

Objective: To investigate the incidence of anemia and the incidence of iron, vitamin B 12 and folate deficiencies, in patients with recurrent aphthous stomatitis, and to query the necessity of routine laboratory tests in these patients.

Patients and Methods: The medical records (demographic and laboratory data) of 112 patients who admitted to the otorhinolaryngology clinic with recurrent aphthous stomatitis between January 2012 and November 2012 were collected. Patients' demographic data, complete blood counts, serum iron and iron binding level, ferritin, vitamin B 12 and folate levels were recorded. The incidence of hematologic deficiencies were calculated, and the deficiencies were statistically analyzed retrospectively regarding the relationship with each other and sex.

Results: A total of 112 patients (75 female, 37 male) aged between 18 and 80 years (mean age 39.1 ± 15.1) were included the study. Only 4 patients (3.6%) had anemia. At least one of serum iron, ferritin, vitamin B 12 or folate levels were found low in 77 patients (68.8%). Low serum iron levels were found in 63 patients (56.3%), and observed as the most common hematologic deficit. Ferritin levels in 42 patients (37.5%) were found decreased. Vitamin B 12 and folate levels with 15 patients (13.4%) were low.

Conclusion: Hematological deficiencies were observed two of every three patients in our study. The high rates of deficiencies suggest that, laboratory tests should be performed routinely in patients with recurrent aphthous stomatitis.

Keywords: Aphthous stomatitis, anemia, iron, ferritin, vitamin B 12, folate

GİRİŞ

Rekürren aftöz stomatit (RAS) oral mukozada en sık görülen inflamatuvar hastalık olup genel populasyonun %20'sini etkilemektedir¹. Tanı lezyonun tipik klinik görüntüsü ve hastadan alınan anamneze dayanılarak konulur. Ülserler tek veya çok sayıda, farklı boyutlarda, sığ veya derin olabilirler.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Umut Sakarya, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Konya, Türkiye, E-mail: dr.umutsakarya@gmail.com

Gönderilme tarihi: 04 Aralık 2013, revizyonun gönderildiği tarih: 20 Mart 2014, yayın için kabul edilme tarihi: 22 Mart 2014

En sık dudak mukozası, bukkal mukoza ve ağız tabanında; daha nadir olarak dil, yumuşak damak ve tonsil lojlarında görülürler. Yerleşim yerleri ve klinik özelliklerine göre üç farklı tip tanımlanmıştır^{2,3}. Minör, major aftlar ve herpetiform ülserlerin genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Oral aftların etiyojisi kesin olarak bilinmemekte ve multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir. Predispozan faktör olarak genetik, immün yetmezlikler, hematolojik eksiklikler ve bazı çevresel etkenler (travma, stres, ilaçlar, mikroorganizmalar) suçlanmaktadır. Tekrarlayan oral aftların etiyojisinde yıllardır hematolojik eksiklikler; özellikle de serum ferritin, vitamin B 12



ve folat değerleri üzerinde durulmuştur. Literatürde bu konuda yapılmış birçok çalışma olmasına rağmen çelişkili sonuçlar nedeniyle fikir birliğine varılamamıştır.

Bu çalışmada RAS nedeniyle kulak burun boğaz (KBB) polikliniğine başvuran hastaların medikal kayıtları incelenerek, oral aftöz lezyonların anemi ile ilişkisi, anemi etiyolojisinde rol oynayan demir, vitamin B 12 ve folat eksikliğinin aftöz lezyonu olan hastalarda görülme sıklığı ve bu hastalarda laboratuvar tetkiklerin rutin olarak istenmesinin gerekliliğinin güncel literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı.

Bu çalışmada Ocak 2012 - Kasım 2012 tarihleri arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Polikliniği'nde tekrarlayan oral aft tanısı almış 640 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastane otomasyon sisteminden verilerine eksiksiz ulaşılan 18 yaşından büyük 112 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet) ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, serum demiri ve demir bağlama düzeyi, ferritin, vitamin B 12 ve folat düzeyleri) kaydedildi. Hastalarda hematolojik eksikliklerin görülme sıklığı hesaplandı, bu defisitlerin birbirleriyle ve cinsiyetle olan ilişkileri istatistiksel olarak araştırıldı.

Tüm laboratuvar testleri İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda aynı cihazlar ve ticari kitler kullanılarak yapıldı. Tam kan sayımı Abbott Cell-Dyne 3700 otomatik kan sayımı cihazında (Abbott Diagnostic Systems, IL, USA) yapıldı. Serum demiri ve demir bağlama düzeyleri kolorimetrik yöntem ile Abbott Architect C8000 otoanalizöründe (Abbott Laboratories, USA); serum ferritin, B 12 vitamini, folat konsantrasyonları elektrokemiluminesans yöntem ile ADVIA CENTAUR otoanalizöründe (Siemens Healthcare Diagnostics, USA) ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Kullanılan ticari kitlerin prospektüslerinde önceden belirlenmiş referans aralıkları hematolojik eksiklikleri değerlendirirken referans kabul edildi.

İstatistiksel Analiz: Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 12.0 for Windows) istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher's Exact test istatistiksel

analizleri kullanıldı. Laboratuvar değerleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 75'i kadın (%67), 37'si erkekti (%33). Kadın hastaların 53'ünde (%70,7), erkek hastaların 24'ünde (% 64,9) olmak üzere toplam 77 hastada (%68,8) hematolojik defisit (serum demiri, ferritin, vitamin B 12 veya folat düzeylerinden en az birinde) izlendi. Hastaların yaşları 18 ile 80 arasında (ortalama yaş $39,1 \pm 15,1$) değişmekteydi. Yaş ortalaması kadın hastalarda $39,9 \pm 15,5$; erkek hastalarda ise $37,5 \pm 14,5$ bulundu. Kadın ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Yaş ile ortalama eritrosit hacmi (MCV) ve ferritin değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Yaş ve laboratuvar değerlerinin birbirleri ile korelasyon analiz sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Hastaların ortalama Hemoglobin (Hb) düzeyi $13,2 \pm 1,3$ g/dl bulundu. Hb değerleri ile MCV, ferritin ve serum demir değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Hastalardan sadece 4 tanesinde (%3,6) anemi saptandı (Hb < 11 g/dl). Anemi saptanan 4 hastanın 3'ü kadın, 1'i erkekti. Bu hastaların hiçbirinde derin anemi saptanmadı ve Hb değerleri normalin alt sınırına çok yakın izlendi. Anemi saptanan hastaların laboratuvar değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastaların ortalama serum demir düzeyi $64,3 \pm 30,6$ µg/dl bulundu. Serum demir değerleri ile Hb, MCV, ferritin ve folat değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$). 63 hastada (%56,3) serum demir düzeyleri düşük bulundu (serum demiri < 65 µg/dl). 63 hastanın 44'ü kadın (%58,7) ve 19'u erkekti (%51,4). Hastaların ortalama ferritin düzeyi $55,7 \pm 63,1$ ng/ml bulundu. Ferritin değerleri ile serum demir değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$). Ferritin düzeyleri 42 hastada (%37,5) düşük saptandı (ferritin < 22 ng/ml). 42 hastanın 35'i kadın (%46,7) ve 7'si erkekti (%18,9). Bununla birlikte 11 hastada (8 kadın, 3 erkek) ferritin düzeyleri düşük olmasına rağmen serum demir düzeyi normal sınırlarda bulundu. 32 hastada (17 kadın, 15 erkek) ise ferritin düzeyleri normal olmasına rağmen serum demir düzeyleri düşük bulundu.



Hastaların ortalama folat düzeyi $9,1 \pm 4,3$ ng/ml bulundu. Folat değerleri ile demir değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,05$). 15 hastada (%13,4) folat düzeyleri düşük bulundu (folat $< 5,4$ ng/ml). 15 hastanın 10'u kadın (%13,3) ve 5'i erkekti (%13,5). Hastaların ortalama vitamin B 12 düzeyi $364,8 \pm 194,4$ pg/ml bulundu. Vitamin B 12 değerleri ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$). 15 hastada B 12 vitamini düzeyleri düşük bulundu (vitamin B 12 < 214 pg/ml). 15 hastanın 11'i kadın (%14,7) ve 4'ü erkekti (%10,8). Araştırılan parametrelerde düşüklük izlenen hastaların cinsiyetlere göre sayısal dağılımları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar değerleri incelendiğinde, kadınların Hb ve ferritin değerleri erkeklerin Hb ve ferritin değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p < 0,05$). Diğer laboratuvar değerleri açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 1: Rekürren aftöz stomatit klinik varyantları

| | Minör RAS | Major RAS | Herpetiform RAS |
|----------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| Sıklık | % 80 | % 10 | % 10 |
| Cinsiyet | kadın = erkek | kadın = erkek | kadın > erkek |
| Sayı | < 10 | < 10 | 10-100 |
| Boyut | < 10 mm | > 10 mm | 2-3 mm |
| İyileşme | 14 günden kısa, skarsız | 2-6 hafta skarlı | 14 günden kısa, skarsız |
| Yerleşim | Labial ve bukkal mukoza | Dudak ve yumuşak damak | Yaygın |

Tablo 2: Hastaların cinsiyetlerine göre yaş ortalama dağılımı

| Cinsiyet | Yaş | | | | | p |
|---------------|------------|------------|-----------------------------------|-----------|-----------|-------|
| | n | % | Ort. \pm SS | Min. | Maks. | |
| Kadın | 75 | 67 | $39,9 \pm 15,5$ | 18 | 80 | 0,423 |
| Erkek | 37 | 33 | $37,5 \pm 14,5$ | 19 | 79 | |
| Toplam | 112 | 100 | $39,1 \pm 15,1$ | 18 | 80 | |



Tablo 3: Yaş ve laboratuvar değerlerinin birbirleri ile korelasyon analizi sonuçları

| | Yaş | Hb | MCV | Folat | Vitamin B 12 | Ferritin |
|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hb | 0,724 | | | | | |
| MCV | 0,000 | 0,014 | | | | |
| Folat | 0,986 | 0,297 | 0,194 | | | |
| Vitamin B 12 | 0,130 | 0,958 | 0,305 | 0,188 | | |
| Ferritin | 0,000 | 0,032 | 0,000 | 0,489 | 0,395 | |
| Demir | 0,090 | 0,003 | 0,001 | 0,003 | 0,208 | 0,000 |

Tablo 4: Çalışmadaki anemik hastaların laboratuvar değerleri

| Hasta | Hb (11-16 g/dl) | MCV (80-100 fl) | MCHC (27-34 g/l) | Ferritin (22-322 ng/ml) | Vitamin B 12 (214-914 pg/ml) | Folat (5.4- ng/ml) |
|--------------|--------------------|--------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| Kadın-63 yaş | 10.7 | 84.4 | 34 | 63 | 401 | 7.9 |
| Kadın-38 yaş | 10.7 | 82.9 | 32.5 | 22 | 209(↓) | 3.7(↓) |
| Kadın-28 yaş | 10.9 | 76.3(↓) | 33.1 | 25 | 311 | 7.8 |
| Erkek-79 yaş | 10.8 | 105(↑) | 35.5(↓) | 195 | 360 | 10.9 |

Tablo 5: Araştırılan parametrelerde defisit izlenen hastaların sayısal dağılımı

| | Cinsiyet | | Toplam (n:112) (%100) |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| | Kadın (n:75) (%67) | Erkek (n:37) (%33) | |
| Hb (< 11 g/dl) | 3 (%4) | 1 (%2.7) | 4 (%3.6) |
| Demir (< 65 µg/dl) | 44 (%58.7) | 19 (%51.4) | 63(%56.3) |
| Ferritin (< 22 ng/ml) | 35 (%46.7) | 7 (%18.9) | 42 (%37.5) |
| Vitamin B 12 (< 214 pg/ml) | 11 (%14.7) | 4 (%10.8) | 15 (%13.4) |
| Folat (< 5,4 ng/ml) | 10 (%13.3) | 5 (%13.5) | 15 (%13.4) |
| En az bir parametrede defisit | 53 (%70.7) | 24 (%64.9) | 77 (%68.8) |



Tablo 6: Hastaların cinsiyetlerine göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

| | Cinsiyet | | | | | | p |
|----------------------|---------------|------|-------|---------------|------|-------|--------------|
| | Kadın | | | Erkek | | | |
| | Ort. ± SS | Min. | Maks. | Ort. ± SS | Min. | Maks. | |
| Hb (g/dl) | 12,6 ± 0,9 | 10,7 | 15,4 | 14,4 ± 1,2 | 10,8 | 16,5 | 0,001 |
| Demir (µg/dl) | 61,8 ± 31,7 | 12 | 147 | 69,4 ± 27,8 | 24 | 128 | 0,178 |
| Ferritin (ng/ml) | 46,7 ± 66,5 | 5 | 404 | 73,8 ± 51,7 | 8 | 195 | 0,001 |
| Vitamin B 12 (pg/ml) | 380,4 ± 221,1 | 100 | 1065 | 333,1 ± 120,2 | 171 | 780 | 0,924 |
| Folat (ng/ml) | 9,5 ± 4,6 | 1,2 | 24 | 8,5 ± 3,7 | 2,9 | 20,6 | 0,307 |

TARTIŞMA

Hematolojik hastalıklarda görülen orofasiyal manifestasyonlar sıklıkla nonspesifiktir ancak altta yatan hastalığın ilk klinik prezentasyonu olarak klinisyeni uyandırabilir. Demir eksikliği anemisi en yaygın hematolojik hastalıktır ve orofasiyal bulgular sıklıkla eşlik eder. Vitamin B 12 ve folat eksikliğinde megaloblastik anemi gelişebilir, oral lezyonlar semptomatik anemi ve makrositoz ortaya çıkmadan önce görülebilir⁴. Literatürde RAS etyopatogenezi ile ilgili yapılan çalışmalarda demir, vitamin B 12 ve folat eksikliğinin rolü üzerinde sıkça durulmuş ancak birbirleriyle çelişen sonuçlara ulaşılmıştır. Biz de çalışmamızda RAS hastalarında tam kan sayımlarını inceledik ve hastalardaki demir, vitamin B 12 ve folat düzeylerini araştırdık.

Serum ferritin düzeyi kişideki demir düzeyinin belirlenmesinde oldukça sensitif olup, en sık kullanılan testtir. Serum demir ve transferrin düzeyleri ise güvenilir parametreler olmayıp, özellikle inflamatuvar hadiselerde yükselebilir ve gündün güne değişikliklik gösterebilirler. Serum transferrin reseptörü ise ferritinden daha spesifik olması nedeniyle umut vaat eden bir biyomarkerdir, ancak yaygın olarak kullanılamamaktadır⁵. Vitamin B 12; periferik ve santral sinir sisteminde, kemik iliği fonksiyonlarında, deri ve müköz membranlarda kritik öneme sahiptir⁶. Son yıllarda eksikliğinin toplumdaki prevalansının arttığı, ciddi sağlık problemlerinden korunmak için rutin olarak desteklenmesi gerektiği belirtilmektedir⁷. Vitamin B 12 serum düzeyinin ölçümü, kullanılan standart tanı yöntemidir ancak bu test vitamin B 12'nin metabolik olarak aktif formunu ölçmez. Folat ise DNA sentezi ve aminoasit metabolizmasında rol alır. Rutin olarak kullanılan serum folat ölçümü diyet ile değişkenlik gösterebildiğinden, eritrosit içi folat ölçümü doku folat düzeylerinin değerlendirilmesinde daha hassas

bir testtir. Literatürde, RAS ile hematolojik eksikliklerin ilişkisini araştıran çalışmaların büyük çoğunluğunun biyoaktif molekülleri ölçen testler yerine rutinde kullanılan laboratuvar tetkikleri ile yapılmasının, çelişkili sonuçlar elde edilmesinde rolü olabilir.

Compilato ve ark.⁸ RAS hastalarında hematolojik testlerde %56 oranında patolojik değerler elde etmişler, bu nedenle tüm RAS hastalarında rutin hematolojik tarama yapılması gerektiğini ve hematolojik eksiklik varsa replasman tedavisi başlanmasını vurgulamışlardır. Barnadas ve ark.⁹ ise bu oranı %26 olarak saptamışlardır. Chavan ve ark.³ ise hematolojik taramanın özellikle major RAS ve yetişkinlikte kötüleşen minör RAS hastalarında uygun olacağını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda ise %68.8 oranında hematolojik eksiklik saptanmış olup bu oran literatürün üzerinde bulunmuştur. Bazı araştırmacılar predispozan faktör olarak vitamin B 12 eksikliğinin RAS ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlar, serum demir ve folat düzeylerini ilişkili bulmamışlardır^{10,11}. Bununla birlikte RAS hastalarında serum folat ve ferritin düzeylerinde anlamlı düşüklük izlenen çalışmalar da vardır^{12,13}. Kozlak ve ark.¹⁴ RAS hastalarında diyetdeki B 12 vitamini ve folat alımında azalma tespit etmiş olup diğer vitaminlerde bu duruma rastlamamışlardır. Bizim çalışmamızdaki hastalarda özellikle serum demir ve ferritin düzeyleri literatüre göre yüksek oranlarda düşük bulundu.

Günümüzde etiyolojik faktörler net olarak ortaya konulamadığından, RAS için küratif bir tedaviden söz edememekteyiz. Tedavi yöntemi orofasiyal ağrının şiddetine, hastalığın süresine, rekürrenslerin sıklığına, ülserlerin sayısı ve yerleşim yerine göre seçilir¹⁵. Tedaviye başlamadan önce predispozan faktörler araştırılmalı ve mümkünse ortadan kaldırılmalıdır. Genel kanı yapılan



laboratuvar tetkiklerine göre defisit saptanması durumunda uygun replasman tedavilerinin başlanması yönündedir. Literatürde normal vitamin B 12 düzeylerine sahip hastaların da replasman tedavisinden fayda gördüğünü, bu nedenle normal serum düzeylerine sahip hastalara da replasman tedavisi verilmesi gerektiğini belirten çalışmalar vardır^{16,17,18}. Buna neden olarak rutin laboratuvar testlerinde “fonksiyonel” vitamin B 12 eksikliğinin ekarte edilemediğine, çünkü homosistein ve metilmalonik asit gibi vitamin B 12 eksikliğinde yükselen indikatörlerin ve holotranskobalamin II gibi biyoaktif fraksiyonların ölçülmediğine dikkat çekilmektedir¹⁸. Bununla birlikte RAS hastalarında günlük multivitamin desteğinin, epizodların sayısı ve süresi üzerinde olumlu etkisi bulunmadığını, bu nedenle RAS profilaksisinde rutin multivitamin desteğinin gerekmediğini belirten çalışmalar da vardır¹⁹.

Biz Hb ölçümlerinde kullandığımız ticari kitlerin prospektüslerindeki referans aralıklarına göre 11 g/dl altındaki değerleri anemi olarak değerlendirdik. Bu nedenle anemi saptanan hasta sayısı 4 olarak bulundu. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise kan Hb konsantrasyonunun erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altında olmasının anemi olarak değerlendirilmesini önermektedir²⁰. Bu değerlendirmeye göre çalışmamızda 15 kadın ve 2 erkek hasta daha anemi tanısı almaktadır. Böylece çalışmamızdaki kadın RAS hastalarında anemi görülme oranının %24'e çıkması dikkat çekmektedir. Erkek hastalarda ise bu oran %8,1 olarak bulunmaktadır. Bununla birlikte Uluslararası Klinik Biyokimya Federasyonu (IFCC) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) her laboratuvarın kendi referans değerlerini saptamalarını önermektedir²¹. Çünkü referans aralıkları farklı insan popülasyonları için değişkenlik gösterebilmektedir. Maalesef çalışmanın yapıldığı toplumdaki referans değerlerin, ticari kitlerin prospektüslerindeki referans aralıklarıyla uyumluluklarını araştıran geniş popülasyonlu erişkin kohort çalışması bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın retrospektif bir çalışma olması, kontrol grubunun olmaması çalışmanın kısıtlayıcı noktalarıdır. Kontrol grubu oluşturulurken, araştırılan hematolojik parametrelerin yaş ve cinsiyetlere göre referans değerlerinin belirlenmesi amacıyla geniş katılımlı kohort çalışmalarının yapılması daha doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bunun yanında hematolojik eksiklik saptanan veya normal laboratuvar değerlerine sahip olmasına rağmen kliniği şüphe uyandıran hastalarda, daha yüksek sensitiviteye sahip metabolik aktif

moleküllerin ve doku düzeylerinin ölçüleceği hassas laboratuvar tetkiklerinin kullanılması uygun olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda her üç RAS hastasının ikisinde hematolojik eksiklik izlendi. Eksiklik oranlarının bu kadar yüksek olması, tekrarlayan oral aft nedeniyle başvuran hastalardan laboratuvar tetkiklerinin rutin olarak istenmesi gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brailo V, Boras VV, Cekic-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients. Lijec Vjesn 2007; 129: 4-7.
2. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997; 38: 370-79.
3. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med 2012; 41: 577-83.
4. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. Indian J Dent Res 2011; 22: 454-61.
5. Ovesen L, Boeing H; EFCOSUM Group. The use of biomarkers in multicentric studies with particular consideration of iodine, sodium, iron, folate and vitamin D. Eur J Clin Nutr 2002; 56: 12-7.
6. Volkov I, Press Y, Rudoy I. Vitamin B12 could be a "master key" in the regulation of multiple pathological processes. J Nippon Med Sch 2006; 73: 65-9.
7. Volkov I. The critical role of vitamin B12. Phys Sportsmed 2008; 36: 34-41.
8. 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.
9. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J de Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. Med Clin (Barc) 1997; 109: 85-7.
10. 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.
11. 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.
12. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2002; 33: 872-7.
13. Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. J Oral Pathol 1983; 12: 290-9.
14. 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.
15. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent



- aphthous stomatitis: an open trial. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64: 193-8.
16. Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, Rogers RS 3rd. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2011; 17: 755-70.
 17. Gulcan E, Toker S, Hatipoglu 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.
 18. 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. J Am Board Fam Med 2009; 22: 9-16.
 19. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, Baccaglioni L. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. J Am Dent Assoc 2012; 143: 370-6.
 20. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009; 12: 444-54.
 21. Demirin H, Memişoğulları R, Uçgun T, Ak Yıldırım H, Celer A, Bulur Ş, Yanık ME, Güneş C. Batı karadeniz bölgesinde yaşayan türk erişkinlerinde demir, ferritin, B 12 vitamini ve folat gibi anemi parametrelerinin referans aralıkları uygun mudur? Türk Biyokimya Dergisi. 2012; 37: 356-61.