



NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ (NKÜBAP)

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ SONUÇ
RAPORU

NKUBAP.00.20.AR.13.07 NOLU PROJE

**Rekürrent aftöz stomatit hastalarında “makrofaj migrasyon
inhibitör faktör” değerlerinin normal populasyon ile
kıyaslanması**

YÜRÜTÜCÜ:

Yrd.Doç.Dr. Mehmet Emin Yanık

ARAŞTIRMACILAR:

Yrd.Doç.Dr. Gamze Erfan

Doç.Dr. Feti Tülübaş

Yrd.Doç.Dr. Mustafa Oran

Prof.Dr. Mustafa Kulaç

Tekirdağ-2014

Önsöz

“Rekürrent aftöz stomatit hastalarında “makrofaj migrasyon inhibitör faktör” değerlerinin normal populasyon ile kıyaslanması” isimli çalışmamız 2013 yılı mayıs ayında başlamış ve 2014 yılı Ekim ayında tamamlanmıştır. Namık Kemal Üniversitesi tarafından Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenen çalışmamız Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bilimsel içerikli yayın organı olan International Journal of Basic & Clinical Medicine 2014 Ağustos sayısında yayınlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Özet	1
İngilizce Özet	2
1. Giriş	3
2. Materyal-Metod.....	3
3. Bulgular	4
4. Tartışma	5
5. Sonuçlar.....	5
6. Kaynaklar.....	6

MAKROFAJ İNHİBİSYON FAKTÖR DEĞERLERİNİN TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİT HASTALIĞIYLA İLİŞKİSİ

Özet

Giriş

Tekrarlayan aftöz stomatit(TAS) en sık görülen mukozal hastalıktır ve etyolojisi bilinmemektedir. Makrofaj inhibisyon faktör(MIF) T hücre aktivasyonunda önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. Çalışmamızda MIF'in TAS etyolojisindeki önemi incelenmiştir.

Materyal-Metod

Çalışmaya polikliniğimize başvuran 18 yaşından büyük 70 TAS hastası ve 44 adet gönüllü olmak üzere toplam 114 kişi dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu serum MIF değerleri ELISA ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

TAS grubunda ortalama MIF değeri ile kontrol grubunda ortalama MIF değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. TAS skoru 5 ve altında olanlar ile 6 ve üzeri olanlar MIF değeri açısından karşılaştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Rekürrens sıklığı ve MIF değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç

MIF'in TAS hastalığında da etyolojik faktörler arasında olabileceğini düşünerek yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik.

Abstract

Introduction

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common mucosal disease with unknown etiology. Macrophage inhibition factor (MIF) is a proinflammatory cytokine which has a role in T cell activation. This study aimed to investigate importance of MIF in etiology of RAS.

Material and Methods

70 patients who were above the age of 18, clinically diagnosed RAS and 72 healthy volunteers were included into the study. Patients and control subjects were examined for MIF seroprevalence by ELISA.

Results

There were no significant difference between RAS and control groups in mean values of MIF. In comparison of RAS patients in two subgroups- with RAS score above 6 and with 5 and less than 5, there were also no significant difference between these subgroups in mean values of MIF. On the other hand; the recurrence of lesions and mean values of MIF showed no relevance.

Conclusion

Eventhough proposed in the hypothesis of this study, there had been no statistically significant relationship between MIF and RAS etiology.

Giriş

Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS) oral mukozada görülen tek veya çok sayıda tekrarlayan küçük yuvarlak veya oval keskin sınırlı çevresi eritemli halo ile çevrili zemini gri-sarı renkte ülser lezyonlardır.¹ TAS oral mukozanın en sık görülen inflamatuvar, ülseratif durumudur.² TAS etyolojisi bilinmemekle birlikte lokal, immünolojik, genetik, allerjik, nutrisyonel ve mikrobiyal faktörler sebep olarak ileri sürülmüştür.³ Son 30 yıllık çalışmalar TAS etyolojisinde özellikle immünolojik faktörler üzerinde durmuştur.⁴ Pek çok çalışmada hücrel immünitenin özellikle T hücre alt tiplerinin etyolojide yeri gösterilmiştir.

Makrofaj inhibisyon faktör (MIF) antijenik uyarılmaya yanıt olarak ortaya çıkan T hücre aktivasyonunda önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir. Dahası bu protein hücre proliferasyonunda ve anjiogenezde kilit rol oynar.⁵ Yeni aydınlatılan bu mediatör çeşitli otoimmün hastalıklar⁶⁻⁹, allerjik hastalıklar ve karsinogenesis¹⁰ ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle cilt hastalıklarıyla ilişkilendirilen MIF daha önce atopik dermatit, psoriasis vulgaris, vitiligo, alopesi areata, Behçet hastalığı ile ilişkilendirilmiş ve anlamlı farklılıklar saptanmıştır.⁵

Hücrel immünitenin TAS patogeneziyle ilişkilendirilmesi nedeniyle, MIF'in TAS patogeneziinde rolü olabileceğini düşündük. Bu sebepten TAS hastalarındaki ve sağlıklı bireylerdeki serum MIF düzeylerinin karşılaştırdık. Ayrıca TAS hastalarında aftöz ülser sıklığı ve TAS skorunun MIF üzerine etkisini inceledik.

Materyal-Metod

Çalışmaya polikliniğimize Nisan 2012 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında başvuran ve TAS tanısı konulan 175 hasta dahil edildi. Kontrol grubu gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden yaş, cinsiyet ve sosyo-demografik özellikleri açısından hasta popülasyonla uyum gösteren sağlıklı bireylerden seçilmiştir. Çalışma "Girişimsel Olmayan İnsan Deneyleri Etik Kurulu" tarafından onaylanmış ve her hasta için aydınlatılmış onam formu doldurulmuştur.

Tüm hastalar hikaye ve semptomlar açısından araştırılmış, aft benzeri lezyonlar yapan herpes, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ülseratif kolit, Crohn hastalığı olanlar ile TAS ile ilişkili olabilecek Behçet Hastalığı olanlar çalışmadan çıkartılmıştır. Ayrıca MIF değerlerini etkileyebilecek psoriasis, vitiligo, otoimmün tiroidit, romatoid artrit gibi inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar da çalışmadan dışlanmıştır. Sonuç olarak 18 yaşından büyük 70 TAS hastası ve 44 adet gönüllü toplam 114 kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu serum MIF değerleri ELISA ile değerlendirilmiştir. Çalışma grubundaki TAS şiddetini değerlendirmek için TAS şiddet indeksi uygulanmıştır.¹¹ Bu indeks 0-10 arası skorlama şeklinde yapılmaktadır. Total skor; muayene sırasında aft olup olmaması (0-1), ağrı şiddeti (0-5) ve yeme-içme, konuşma, tad alma, yutma gibi fonksiyonların kaybı (0-4) skorlarının toplamından oluşur.

İstatistiksel analizlerin yapılmasında "PASW® Statistics 18 for Windows" istatistik paket programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken frekans, oran, grafik ve tablolardan yararlanılarak açıklayıcı istatistikler verildi. Verilerin istatistiksel olarak ortalamalarını karşılaştırmak için, değişkenler 2 gruptan oluşuyorsa t testi (bağımsız t test) ya da Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 70 TAS hastasının 27 (%39)'si erkek 43'ü kadın (%61) ortalama yaş 39,9 (17-69) idi. Kontrol grubundaki 44 kişinin 9'u erkek (%20), 35'i kadın (%80) ve ortalama yaş 43,07 (19-69) idi. TAS grubunda TAS skoru ortalama 5.29 bunların 40'i (%57) 5 ve altında bulundu.

TAS grubunda rekürrens sıklığı yılda 5 kereden az olan hasta sayısı 41 (%58), 6 ve üzeri olanlar 29 (%42) hasta olarak bulundu.

TAS grubunda ortalama MIF değeri 237,8 ($\pm 57,2$) IU/ml bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran 247,9 ($\pm 44,8$) IU/ml bulunmuştur. MIF değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,322$) (Tablo1)

TAS grubunda TAS skoru 5 ve altında olanlar ile 6 ve üzeri olanlar MIF değeri açısından karşılaştırılmıştır. Skor 5 ve altında olanlarda ortalama MIF değeri 237,6 ($\pm 54,8$) IU/ml bulunurken, skoru 6 ve üzeri olanlarda bu değer 238,1 ($\pm 61,2$) IU/ml bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p=0,97$) (Tablo1)

TAS grubunda rekürrens sıklığı ve MIF değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde yılda 5 kez ve altı olanlarda MIF değeri ortalaması 244,6 ($\pm 60,8$) IU/ml, 6 ve üzeri olanlarda ise 228,1 ($\pm 51,1$) IU/ml bulunmuştur. Rekürrens sıklığı ve MIF değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. ($p=0,236$) (Tablo1)

	TAS		TAS Skoru		TAS Periyodu	
	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	1-5 arası	6-10 arası	1-5 arası	6 ve üzeri
MIF(Ortalama)	247,9 ($\pm 44,8$)	237,8 ($\pm 57,2$)	237,6 ($\pm 54,8$)	238,1 ($\pm 61,2$)	244,6 ($\pm 60,8$)	228,1 ($\pm 51,1$)

Tablo1: MIF değerlerinin RAS pozitifliği, siddeti ve periyodu ile ilişkisi

TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda bazı cilt hastalıklarıyla MIF değerleri arasındaki bağlantı incelenmiş ve proinflamatuvar bir stokin olan MIF'in bu hastalıkların etyolojisindeki yeri tartışılmıştır. Shimizu ve ark tarafından atopik dermatit hastaları üzerinde yapılan çalışmada serum MIF değerleri hasta grupta yüksek bulunmuştur.¹² Bir başka çalışmada psoriasis hastaları ile sağlıklı popülasyon karşılaştırılmış ve psoriasis hastalarında serum MIF değerinin yüksekliği normal popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.¹³ Vitiligo hastaları ile yapılan bir çalışmada ise diğer çalışmalar ile paralel olarak serum MIF düzeylerinin hastalık grubunda yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak hastalık şiddetiyle serum MIF düzeylerinin ilişkisi gösterilmiştir.¹⁴ AA hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada serum MIF düzeyleri hastalık grubunda daha yüksek bulunurken¹⁵ bir başka çalışmada vitiligo ile gösterilen şekilde MIF düzeyleri ile AA şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir.¹⁶

Bizim çalışmamızda hem sağlıklı grup ile TAS grubu arasındaki hem de TAS grubu içinde hastalık şiddeti ve rekürrens sıklığı açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde MIF değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Sonuç

Benzer immünolojik etkenlerin suçlandığı çeşitli dermatolojik ve romatolojik hastalıklarda etyolojide etkinliği gösterilmiş olan MIF'in TAS hastalığında da etyolojik faktörler arasında olabileceğini düşünerek yaptığımız çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edemedik. Bunun sebebi gerçekten MIF'in TAS etyolojisinde yeri olmamasından kaynaklanabileceği gibi, laboratuvar şartları, serumların saklanma koşullarındaki uygunsuzluk, veya kullanılan kitlerin yetersizliği gibi teknik problemlere bağlı veya hasta sayısının az olması gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir. Daha geniş katılımlı bir çalışmayla bu sonuçların doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Referanslar

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal Diseases Series, Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1–21.
2. Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:558–66.
3. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 31–47.
4. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012 Sep;41(8):577-83.
5. Shimizu T. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin. *J Dermatol Sci*. 2005 Feb;37(2):65-73.
6. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, Kaneda K, Mizue Y, Sagawa A, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine* 1999;11:163—7.
7. Leech M, Metz C, Santos L, Peng T, Holdsworth SR, Bucala R, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in the evolution of rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:910-7.
8. Hoi AY, Morand EF, Leech M. Is macrophage migration inhibitory factor a therapeutic target in systemic lupus erythematosus? *Immunol Cell Biol* 2003;81:367-73.
9. Foote A, Kipen Y, Santos L, Leech M, Morand EF. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2004;31:268-73.
10. Meyer-Siegler K, Hudson PB. Enhanced expression of macrophage migration inhibitory factor in prostatic adenocarcinoma metastases. *Urology* 1996;48: 448-52.
11. Mumcu G, Sur H, Inanc N et al. A composite index for determining the impact of oral ulcer activity in behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:785-791
12. Shimizu T, Abe R, Ohkawara A, Nishihira J. Increased production of macrophage migration inhibitory factor by PBMCs of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:659—64.
13. Shimizu T, Nishihira J, Mizue Y, Nakamura H, Abe R, Watanabe H, et al. High macrophage migration inhibitory factor (MIF) serum levels associated with extended psoriasis. *J Invest Dermatol* 2001;116:989-90.
14. Ma L, Xue HB, Guan XH, Shu CM, Zhang YJ, Zhang JH, An RZ. Relationship of macrophage migration inhibitory factor levels in PBMCs, lesional skin and serum with disease severity and activity in vitiligo vulgaris. *Braz J Med Biol Res*. 2013 May;46(5):460-4.
15. Shimizu T, Mizue Y, Abe R, Watanabe H, Shimizu H. Increased macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the sera of patients with extensive alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2002 Mar;118(3):555-7.
16. Younan DN1, Agamia N, Elshafei A, Ebeid N. Serum Level of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Egyptians With Alopecia Areata and Its Relation to the Clinical Severity of the Disease.