



IJBCM

International Journal of Basic and Clinical Medicine
Uluslararası Temel ve Klinik Tıp Dergisi

Research Article / Araştırma Makalesi

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör Değerlerinin Tekrarlayan Aftöz Stomatit Hastalığıyla İlişkisi

The Relationship Between Recurrent Aphthous Stomatitis and Macrophage Migration Inhibitory Factor Levels

Mehmet Emin Yanık¹, Gamze Erfan¹, Feti Tülübaş², Mustafa Oran³, Mustafa Kulaç¹

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ³İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye

Özet

Amaç

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

Materyal ve 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.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan aftöz stomatit, Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, T hücre

Abstract

Aim

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common mucosal disease with unknown etiology. Macrophage migration inhibitory 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.

Materials 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.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, Macrophage migration inhibitory factor, T cell

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 ülserle lezyonlardır¹. TAS oral

mukozanın en sık görülen inflamatuvar, ülseratif durumudur².

TAS etyolojisi bilinmemekle birlikte lokal, immünolojik, genetik, allerjik, nutrisyonel ve mikrobiyal faktörler sebep olarak ileri

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Emin Yanık
Namık Kemal Üniversitesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Dermatoloji Polikliniği Tekirdağ, Türkiye
Telefon: 0 282 250 51 79
E-mail: meminyanik@hotmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 17.07.2014
Date Accepted / Kabul Tarihi:21.08.2014

sürülmüştür³. Son 30 yıllık çalışmalar TAS etyolojisinde özellikle immünolojik faktörler üzerinde durmuştur⁴. Pek çok çalışmada hücrel immünitenin özellikle T hücre alt tiplerinin etyolojide yeri gösterilmiştir.

Makrofaj migrasyon inhibitör 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 oynar⁵. 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 saptanmıştır⁵.

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 ve Metot

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 Klinik Araştırmalar 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 uygulanmıştır¹¹. 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 ± 57,2 IU/ml bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu oran 247,9 ± 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 (±54,8) IU/ml bulunurken, skoru 6 ve üzeri olanlarda bu değer 238,1 (±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 (±60,8) IU/ml, 6 ve üzeri olanlarda ise 228,1(±51,1) IU/ml bulunmuştur. Rekürrens sıklığı ve MIF değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,236) (Tablo1).

Tablo 1. MIF değerlerinin RAS pozitifliği, siddeti ve periyodu ile ilişkisi

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

MIF: Makrofaj migrasyon inhibitör faktör, Ort.:Ortalama, Ss:Standart sapma

Tartışma

Yapılan çalışmalarda bazı cilt hastalıklarıyla MIF değerleri arasındaki bağlantı incelenmiş ve proinflatuar 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 bulunmuştur¹². 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 gösterilmiştir¹⁴. 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 gösterilmiştir¹⁶.

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. 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 katımlı bir çalışmayla bu sonuçların doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal Diseases Series, Number VI Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006;12(1):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(9):558-66.
3. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2005;49(1):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;41(8):577-83.
5. Shimizu T. Role of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the skin. *J Dermatol Sci* 2005;37(2):65-73.
6. Onodera S, Tanji H, Suzuki K, et al. High expression of macrophage migration inhibitory factor in the synovial tissues of rheumatoid joints. *Cytokine* 1999;11(2):163-7.
7. Leech M, Metz C, Santos L, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in the evolution of rat adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):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(5):367-73.
9. Foote A, Kipen Y, Santos L, et al. Macrophage migration inhibitory factor in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31(2):268-73.
10. Meyer-Siegler K, Hudson PB. Enhanced expression of macrophage migration inhibitory factor in prostatic adenocarcinoma metastases. *Urology* 1996;48(3):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(10):785-91
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(3):659-64.
13. Shimizu T, Nishihira J, Mizue Y, et al. High macrophage migration inhibitory factor (MIF) serum levels associated with extended psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2001;116(6):989-90.
14. Ma L, Xue HB, Guan XH, et al. 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;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;118(3):555-7.
16. Younan DN, 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. *J Clin Lab Anal* doi: 10.1002/jcla.21731. [Epub ahead of print]