



**Ewa Krawiecka**

**WYSTĘPOWANIE NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO  
ZAPALENIA JAMY USTNEJ W ASPEKCIE CHORÓB  
OGÓLNOUSTROJOWYCH ORAZ NIEDOBORÓW ŻELAZA,  
WITAMINY B<sub>12</sub> I WITAMINY D**

**Rozprawa doktorska**

Klinika Gerostomatologii i Patologii Jamy Ustnej

Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Promotor: dr hab. n. med. Elżbieta Szponar

**Poznań 2017**

*Składam serdeczne podziękowania Pani Profesor Elżbiecie Szponar  
za życzliwość i nieocenioną pomoc w przygotowaniu rozprawy doktorskiej.*

# SPIS TREŚCI

<b>1</b>	<b>WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1	WPROWADZENIE.....	7
1.2	RYS HISTORYCZNY .....	9
1.3	EPIDEMIOLOGIA NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS) .....	13
1.4	ETIOPATOGENEZA NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS) .....	15
1.5	OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA, RÓŻNICOWANIE I LECZENIE RAS .....	20
1.6	ROLA ŻELAZA WITAMINY B <sub>12</sub> I WITAMINY D W ORGANIZMIE .....	30
1.7	UZASADNIENIE BADAŃ WŁASNYCH .....	33
<b>2</b>	<b>CEL PRACY .....</b>	<b>36</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAŁ I METODY.....</b>	<b>37</b>
3.1	MATERIAŁ BADAWCZY .....	37
3.2	METODY BADAŃ .....	41
3.2.1	Badanie podmiotowe.....	41
3.2.2	Badanie przedmiotowe .....	43
3.2.3	Badania dodatkowe .....	46
3.3	ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW .....	48
<b>4</b>	<b>WYNIKI.....</b>	<b>49</b>
4.1	STAN JAMY USTNEJ W GRUPIE Z RAS I KONTROLNEJ .....	49
4.1.1	Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej w grupie z RAS i kontrolnej .....	49
4.1.2	Stan uzębienia i higieny jamy ustnej w grupie z RAS i kontrolnej.....	54
4.2	WYSTĘPOWANIE CHOROÓB OGÓLNOUSTROJOWYCH U PACJENTÓW Z NAWRACAJĄCYM AFTOWYM ZAPALENIEM JAMY USTNEJ (RAS) I Z GRUPY KONTROLNEJ .....	55
4.2.1	Częstość występowania zdiagnozowanych i udokumentowanych chorób ogólnoustrojowych w grupie z RAS i kontrolnej.....	55
4.2.2	Występowanie niedokrwistości w grupie z RAS i kontrolnej.....	59
4.2.3	Stężenie żelaza w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej .....	61
4.2.4	Stężenie witaminy B <sub>12</sub> w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej .....	65
4.2.5	Stężenie witaminy D w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej .....	69
4.3	WPLYW RODZINNEGO WYSTĘPOWANIA I PALENIA TYTONIU NA WYSTĄPIENIE I PRZEBIEG NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS) .....	72
4.3.1	Rodzinne występowanie a przebieg RAS.....	72
4.3.2	Palenie tytoniu a przebieg RAS .....	74

<b>5</b>	<b>OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>WNIOSKI .....</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>	<b>95</b>
<b>9</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>109</b>
9.1	SPIS TABEL.....	109
9.2	SPIS RYCIN.....	111
9.3	KARTA BADANIA .....	113
9.4	OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ .....	115

## WYKAZ SKRÓTÓW

ACD	<i>ang.</i> anemia of chronic diseases, niedokrwistość chorób przewlekłych
ACE	<i>ang.</i> angiotensin-converting enzyme, konwertaza angiotensynowa
AT2	angiotensyna II
BD	<i>ang.</i> Behçet's disease, Zespół Behçeta
CMV	<i>ang.</i> cytomegalovirus, wirus cytomegalii
CRP	<i>ang.</i> C reactive protein, białko C-reaktywne
EBV	<i>ang.</i> Epstein-Barr virus, wirus Epsteina-Barr
ECLIA	<i>ang.</i> electro-chemiluminescence immunoassay, elektrochemiluminescencja
GI	<i>ang.</i> Gingival Index, wskaźnik dziąsłowy
HeRAS	<i>ang.</i> herpetiform recurrent aphthous stomatitis, afty opryszczkopodobne
HIV	<i>ang.</i> human immunodeficiency virus, ludzki wirus upośledzenia odporności
HLA	<i>ang.</i> human leukocyte antigens, ludzkie antygeny leukocytarne
HSP	<i>ang.</i> heat shock proteins, białka szoku cieplnego
HSV	<i>ang.</i> herpes simplex virus, wirus opryszczki zwykłej
IL	interleukina
INF	interferon
MaRAS	<i>ang.</i> major recurrent aphthous stomatitis, afty duże Suttona
MCV	<i>ang.</i> mean corpuscular volume, średnia objętość krwinki czerwonej
MCH	<i>ang.</i> mean corpuscular hemoglobin, średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej
MiRAS	<i>ang.</i> minor recurrent aphthous stomatitis, afty małe Mikulicza
PCR	<i>ang.</i> polymerase chain reaction, reakcja łańcuchowa polimerazy
PFAPA	<i>ang.</i> periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, zespół okresowej gorączki z aftami, zapaleniem gardła i powiększeniem węzłów chłonnych
PII	<i>ang.</i> Plaque Index, wskaźnik płytki nazębnej
PUWz	wskaźnik intensywności próchnicy zębowej
RAS	<i>ang.</i> recurrent aphthous stomatitis, nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej
RBC	<i>ang.</i> red blood cell count, liczba erytrocytów
SLS	<i>ang.</i> sodium lauryl sulfate, laurylosiarczan sodu
SS	<i>ang.</i> Sweet syndrome, zespół Sweeta
TIBC	<i>ang.</i> total iron binding capacity, całkowita zdolność wiązania żelaza

TNF *ang.* tumor necrosis factor, czynnik martwicy guza  
VDR *ang.* vitamin D receptor, receptor witaminy D  
VZV *ang.* Varicella-Zoster virus, wirus ospy wietrznej i półpaśca

## 1. WSTĘP

### 1.1. WPROWADZENIE

Choroby błony śluzowej jamy ustnej przebiegające z obecnością nadżerek lub owrzodzeń stanowią częstą przyczynę zgłaszania się pacjentów do gabinetu stomatologicznego, a główną skargą w przebiegu większości z nich jest ból. Etiologia tych zmian jest zróżnicowana. Mogą one być wynikiem miejscowego urazu oraz objawem niektórych chorób zakaźnych (wirusowych, bakteryjnych i grzybiczych), a także autoimmunologicznych chorób śluzówkowo-skórnych (m.in. liszaj płaski, pęcherzyca, pemfigoid). Owrzodzenia lub nadżerki błony śluzowej jamy ustnej mogą być także objawem występowania innych zaburzeń immunologicznych m. in. zakażenia wirusem HIV lub białaczki i innych chorób krwi. Wykwity te mogą być także związane z przewlekłymi chorobami zapalnymi jelit, chorobami naczyń krwionośnych (m. in. zespół Behçeta), schorzeniami reumatycznymi (zespół Sweeta, toczeń rumieniowaty), niektórymi zaburzeniami hematologicznymi, a także objawem niepożądanym przyjmowania niektórych leków. Należy pamiętać, iż przewlekłe owrzodzenia mogą być jedną z manifestacji nowotworów złośliwych jamy ustnej [16, 63, 88, 101, 132].

Ze względu na zróżnicowane czynniki etiologiczne zmian nadżerkowo-wrzodziejących mogą one stwarzać trudności diagnostyczno-terapeutyczne. Istotne jest zatem uwzględnienie cech klinicznych zmian, m.in. wyglądu obrzeży oraz dna wykwitu, bolesności, nawrotowości oraz przewlekłego przebiegu choroby, umiejscowienia bądź towarzyszących objawów ogólnych. W wielu przypadkach ustalenie diagnozy wymaga wykonania badań pomocniczych, w tym podstawowych badań krwi, oceny histopatologicznej i badań immunologicznych [16, 63, 88, 101].

Jedną z częstszych chorób jamy ustnej o charakterze nadżerkowym lub wrzodziejącym jest **nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej (ang. recurrent aphthous stomatitis, RAS)**. Występuje ono dość często, według opinii różnych autorów u 5-25% populacji [72]. Choroba ta charakteryzuje się występowaniem bolesnych i nawracających nadżerek lub owrzodzeń jamy ustnej, o gładkich brzegach i rumieniowej otoczce („halo”), zlokalizowanych zazwyczaj na nierogowaciejącej błonie śluzowej jamy ustnej [88, 143]. Dane z badania podmiotowego dotyczące nawrotów choroby oraz charakterystyczny obraz kliniczny są w większości przypadków wystarczające do postawienia prawidłowej diagnozy. Leczenie tej choroby może stwarzać trudności i nie zawsze jest skuteczne. Główną przyczyną

niepowodzeń w terapii RAS jest nie do końca jeszcze poznana etiologia tej choroby, co uniemożliwia w wielu przypadkach leczenie przyczynowe [30, 48, 155].

Powszechnie uważa się, iż mechanizmy immunologiczne u osób predysponowanych genetycznie odgrywają kluczową rolę w etiologii RAS [93, 43]. Liczni autorzy podają w piśmiennictwie występowanie wielu czynników predysponujących do pojawienia się RAS. Należą do nich między innymi niektóre niedobory pokarmowe, choroby ogólnoustrojowe (m.in. celiakia, nieswoiste zapalenia jelit, zakażenie wirusem HIV), urazy, stres psychologiczny, konserwanty będące składnikami środków do higieny jamy ustnej, czy niektóre leki [93, 120, 143]. Wyniki badań poszczególnych autorów nie zawsze są jednak jednoznaczne i bywają sprzeczne [120, 153]. Wielokierunkowe badania nad podłożem RAS z uwzględnieniem różnych czynników etiologicznych prowadzone są nadal w wielu ośrodkach badawczych.



## 1.2. RYS HISTORYCZY

Termin „afta” pochodzi od greckiego słowa „áphthi” oznaczającego pieczenie, płomień bądź wzniesienie ognia, a pierwsze jego użycie przypisuje się Hipokratesowi z Kos (460-370 p.n.e.) [22]. Wydaje się jednak, iż starożytny filozof i lekarz używał tego określenia nie tylko w odniesieniu do aft nawracających w dzisiejszym rozumieniu, ale także innych bolesnych zmian w jamie ustnej, między innymi ostrej rzekomobłonkowej kandydozy jamy ustnej [117].

Żyjący na przełomie I wieku p.n.e. i I wieku n.e. rzymski uczonec Aurelius Cornelius Celsus wspomina w swoim dziele „*De Medicina*” o różnego typu wrzodzących i bolesnych zmianach lokalizujących się w jamie ustnej, nazywając je aftami bądź określając je jako *ulcera serpentina oris* [89, 135]. Opisuje on szczegółowo leczenie często pojawiających się dolegliwości bólowych związanych z tą chorobą poprzez aplikację m.in. soku z granatów, a także sproszkowanej kaszy jęczmiennej połączonej z miodem [136]. Wyróżnia dodatkowo potencjalnie śmiertelną postać schorzenia: „Zdecydowanie najgroźniejsze, szczególnie dla dzieci, są te owrzodzenia jamy ustnej, które Grecy nazywają aftami; u dzieci często powodują zgon, choć nie stwarzają tak poważnego zagrożenia dla kobiet i mężczyzn. Owrzodzenia rozpoczynają się na dziąsłach, następnie atakują podniebienie, a stąd mogą rozprzestrzenić się na języczek i gardło. Jeżeli do tego dojdzie trudno jest dziecku wyzdrowieć.” [7]. Oczywistym wydaje się, iż Celsus w tym przypadku opisuje zdecydowanie poważniejszą chorobę niż afty nawracające czy kandydozę; objawy te mogą odpowiadać błonicy [135].

Na opis dokonany przez Celsusa powołuje się Bartholomew Parr, autor opublikowanego w 1809 r. „*London Medical Dictionary*”. Wyjaśniając pojęcie „afta” odnosi się on także do stanowiska kilku lekarzy, między innymi Cullena i Huntera. Jako afty określali oni różne stany chorobowe; ich opis może odpowiadać RAS, ale także ostrej kandydozie rzekomobłonkowej czy opryszczkowemu zapaleniu jamy ustnej [99, 136]. Precyzyjniej opisali schorzenie określane mianem aft Billard (1828 r.) i Bohn (1880 r.) [147].

W XVIII oraz XIX w. symptomy choroby dłoni, ust i stóp, a także herpanginy określane były nawracającymi owrzodzeniami aftowymi [147]. Bednar w latach pięćdziesiątych XIX w. użył terminu „afty” do określenia owrzodzeń pourazowych zlokalizowanych na podniebieniu niemowląt. Choć nie są to wykwyty aftowe w dzisiejszym rozumieniu, zwyczajowo zmiany te określane są w fachowej literaturze mianem aft Bednara [135].

Pierwszymi badaczami, którzy podali dokładny opis nawracającego aftowego zapalenia jamy ustnej byli Mikulicz i Kummel. Opublikowali oni w 1888 roku pracę pt. „Die Krankheiten des Mundes”, w której opisują afty przewlekłe nawracające, których opisywane objawy kliniczne odpowiadają aftom małym [135, 144].

Mikulicz i Michelson w 1892 r. wyodrębnili jako pierwsi dwie jednostki chorobowe: ostre aftowe zapalenie jamy ustnej występujące wyłącznie u dzieci oraz przewlekłe nawracające afty występujące także u osób dorosłych. Nie byli jeszcze wtedy świadomi wirusowej etiologii postaci opisywanej jako ostra [135].

Jan Mikulicz Radecki był światowej sławy chirurgiem polskiego pochodzenia, jednym z pionierów aseptyki i antyseptyki, a także zabiegów endoskopowych oraz konstruktorem narzędzi chirurgicznych. Istnieją liczne eponimy związane z nazwiskiem Mikulicza. Jednym z nich są właśnie afty małe, zwane na cześć wybitnego naukowca aftami Mikulicza [59]. Warto dodać, iż publikacja Mikulicza i Kummela ukazała się jedynie w języku niemieckim. Autorem pierwszego doniesienia na temat RAS w języku angielskim wydaje się być Sibley, który w 1899 r. na łamach czasopisma „British Medical Journal” przedstawił artykuł zatytułowany „Neurotic ulcers of the mouth” [135]. Przytacza on przykład trzech kobiet, u których pod wpływem stresu psychicznego pojawiały się nawracające owrzodzenia jamy ustnej. Porównał je ze zmianami opisywanymi wcześniej przez Jacobiego. Zwracał uwagę na prawdopodobnie powszechne występowanie schorzenia, którego objawy można było przeoczyć lub mogły być mylone m.in. z objawami niestrawności czy nieżyłowego zapalenia jamy ustnej [132].

Drugą z postaci RAS, afty duże, opisał w 1911 r. amerykański dermatolog Richard L. Sutton na przykładzie 16-letniego pacjenta płci męskiej, u którego pojawiały się nawracające owrzodzenia poprzedzone niewielkim guzkiem [117, 139]. Do ich cech charakterystycznych, poza nawrotowością i charakterystycznym wyglądem, zaliczył powstawanie blizny po ustąpieniu wykwitu i jego znaczną średnicę. Używał on jednak terminu „*peradenitis mucosa necrotica recurrens*” do określenia odrębnej, w jego mniemaniu, choroby i nie łączył jej bezpośrednio z aftami opisywanymi przez Mikulicza.

Chociaż Sutton jest pierwszym badaczem, który podał precyzyjny opis obrazu histopatologicznego zmian określanych obecnie jako afty duże, to wcześniej pojawiały się już kliniczne opisy przypadków tej choroby. Nie były one jednak wyodrębniane jako osobne schorzenie [135]. Jeden z przypadków opisywanych przez wspomnianego już Sibley’a w 1899 roku był prawdopodobnie aftą dużą, podobne przypadki opisywali także Court w 1899 r. oraz Loblovitz w 1910 r. [132, 135]. Wartym podkreślenia faktem jest prawidłowa

opinia Suttona, iż opisywane przez niego zmiany chorobowe są niezwiązane z zakażeniem wirusami z grupy *Herpes*.

Podziału wykwitów aftowych na afty małe, występujące najczęściej oraz na afty duże dokonali ostatecznie Truelove i Morris-Owen w 1958 r., potwierdziły to także prace publikowane przez Lehnera w latach 1967-69 [135]. Obecnie afty duże noszą zwyczajowo miano aft Suttona i uważane są za tę samą chorobę co afty małe, jednak o większym nasileniu objawów [22, 117, 135].

Trzeci typ aft nawracających został wyodrębniony przez Cooke'a w 1960 r. Podkreślał on podobieństwo tych zmian do wykwitów wywołanych przez wirusy z grupy *Herpes*, wykazał jednak różnice w ich obrazie histopatologicznym oraz cytologicznym [62, 117]. Podkreślił, iż opisywane przez niego „nawracające opryszczkopodobne wykwity” nie rozpoczynają się stadium pęcherzykowym. Obraz kliniczny różnił się w niektórych aspektach od aft małych, głównie liczbą wykwitów (powyżej 20) oraz ich wielkością. Histopatologicznie jednak zmiany te bardzo przypominały afty małe. Zasugerował, iż afty małe oraz opisywane wykwity opryszczkopodobne mogą być dwiema różnymi postaciami tej samej choroby, bądź dwiema jednostkami ze sobą powiązаныmi [135].

Kilka lat przed Cookiem (1958 r.) pojawiło się doniesienie Farmera, iż u jednej osoby mogą współwystępować różne typy owrzodzeń aftowych, w tym także wykwity przypominające infekcję wywołaną wirusem HSV. Sądził on jednak, iż te ostatnie są poprzedzone pęcherzykami [135].

Prawdopodobnie pierwszy kompleksowy przegląd literatury na temat RAS sporządził holenderski lekarz Theron w 1953 roku [135, 147]. Klasyfikacja RAS stosowana do dzisiaj została szczegółowo opisana przez Stanley'a w 1972 [88].

Pod koniec XIX stulecia określenia „aftoza” użył lekarz z Wiednia, Neumann, który opisał współwystępowanie aft w jamie ustnej z owrzodzeniami narządów płciowych i spojówek. Określenie „aftoza Neumanna” funkcjonuje w literaturze do dzisiaj. Jednakże triada objawów, na którą składają się nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej, podobne zmiany wrzodziejące na błonie śluzowej narządów płciowych oraz objawy oczne kojarzone są głównie z nazwiskiem tureckiego dermatologa Hulusi Behçeta. Pierwsza jego publikacja na ten temat ukazała się w 1937 roku. Nie był on jednak pierwszą osobą, która opisała ich współwystępowanie u niektórych pacjentów (pierwsze wzmianki pojawiły się już w V w. p.n.e.) [27]. Zespół Behçeta (BD) jest układową chorobą zapalną przebiegającą z okresem zaostrzeń i remisji, występująca głównie w basenie Morza Śródziemnego i na Bliskim Wschodzie. Część autorów uważa RAS i zespół Behçeta za tę samą jednostkę

chorobową, ale o innym stopniu ekspresji. Większość badaczy uważa jednak, że są to dwie niezależne od siebie choroby [27, 117].

### 1.3. EPIDEMIOLOGIA NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS)

Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej jest jedną z najczęstszych zapalnych chorób błony śluzowej jamy ustnej. Częstość występowania tego schorzenia szacowana jest, w zależności od badanej populacji oraz metody badań, na 0,5% do nawet 60% populacji, choć większość badaczy podaje częstość występowania na poziomie 5-25% [48, 72]. Rozbieżność uzyskanych rezultatów tłumaczy się przeprowadzaniem badań na populacjach różniących się strukturą wiekową, liczebnością próby, przynależnością do danej grupy społecznej, odmiennymi kryteriami diagnostycznymi oraz wykorzystaniem różnych metod analizy statystycznej [93].

Retrospektywne badanie na grupie 1788 osób profesjonalnie związanych z medycyną wykazało wysoką częstość występowania aft na poziomie aż 57% [72]. Odmiennie natomiast wyniki częstości występowania RAS przedstawiono w randomizowanym badaniu na grupie 20333 osób powyżej piętnastego roku życia zamieszkujących szwedzki rejon Uppsala, w którym RAS stwierdzono u zaledwie 2% badanych [131]. Wśród losowo wybranych 33994 obywateli amerykańskich powyżej siedemnastego roku życia RAS obserwowano zaledwie u 0,89% uczestników badania [131]. W badaniach przeprowadzonych w Niemczech na grupie 655 osób w wieku 35-44 lat częstość występowania RAS w trakcie badania klinicznego wynosiła 1,4%, jednak uwzględniając dane z wywiadu częstość występowania aft została odnotowana na poziomie 18,3% [114].

W Polsce badania epidemiologiczne na temat występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej przeprowadziła między innymi Górska wraz ze współpracownikami; wśród osób w wieku 13-18 lat na podstawie badania przedmiotowego aftry stwierdzono u 2,2% badanych, natomiast po uwzględnieniu występowania wcześniejszych epizodów choroby w wywiadzie aż u 18,8% osób. W grupie wiekowej 19-24 lat było to odpowiednio 4,8% i 11,6% [39]. Badania przeprowadzone we Wrocławiu w latach 1992-1997 wykazały występowanie RAS u 11,6% pacjentów specjalistycznej poradni leczenia chorób błony śluzowej jamy ustnej, natomiast w latach 1998-2003 było to 9,1% [54]. W 10-letnich retrospektywnych obserwacjach Kliniki Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu 7,6% leczonych osób stanowili chorzy na RAS [142].

RAS dotyczy częściej kobiet niż mężczyzn, a zachorowalność na tę chorobę częściej obserwuje się w wyższych grupach socjoekonomicznych [72, 79, 88, 93]. Jako pierwszy zależność liniową pomiędzy statusem socjoekonomicznym a częstością występowania RAS

obserwował Ship w 1966 roku [135]. Późniejsze badania potwierdzają częstsze występowanie RAS w krajach rozwiniętych i w grupach o wyższym statusie socjoekonomicznym [79, 143].

Nie obserwuje się natomiast sezonowości występowania RAS. Loblowitz w 1910 r., a także Graykowski w 1966 r. nie obserwowali wpływu pory roku czy warunków klimatycznych na nasilenie RAS. Odnotowywano większą częstotliwość RAS u osób rasy białej [124, 131].

Pierwszy epizod najczęściej następuje w dzieciństwie lub wczesnej młodości, szczyt zachorowalności przypada na drugą i trzecią dekadę życia [39, 72, 128].

Niektóre analizy sugerują, że wystąpienie pierwszego epizodu przed ukończeniem 5. roku życia jest częściej związane z cięższym przebiegiem RAS [79]. Wystąpienie tej choroby po raz pierwszy po 30. roku życia może wskazywać na pojawienie się ogólnoustrojowego czynnika predysponującego lub sugerować bardziej złożone schorzenie, na przykład zespół Behçeta [124]. Nasilenie choroby zazwyczaj zmniejsza się wraz z wiekiem, a całkowite ustąpienie objawów choroby nie jest rzadkie, następuje często po 40 roku życia [72, 88].

#### 1.4. ETIOPATOGENEZA NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS)

Etiologia RAS pozostaje jak dotychczas nie do końca wyjaśniona, pomimo wielu badań mających na celu jej ustalenie. Uważa się, że jest to choroba o podłożu wieloczynnikowym. Wyniki badań przeprowadzanych w ostatnich latach wskazują, że kluczową rolę w powstawaniu RAS odgrywają zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, a także uwarunkowania genetyczne. Do czynników modyfikujących przebieg RAS zaliczyć można między innymi niedobory niektórych witamin i mikrośladników, zaburzenia hormonalne, alergie pokarmowe, choroby ogólne, infekcje bakteryjne i wirusowe, przyjmowane leki, urazy miejscowe oraz stres psychologiczny [93, 143].

##### **Rola zaburzeń immunologicznych w etiologii RAS**

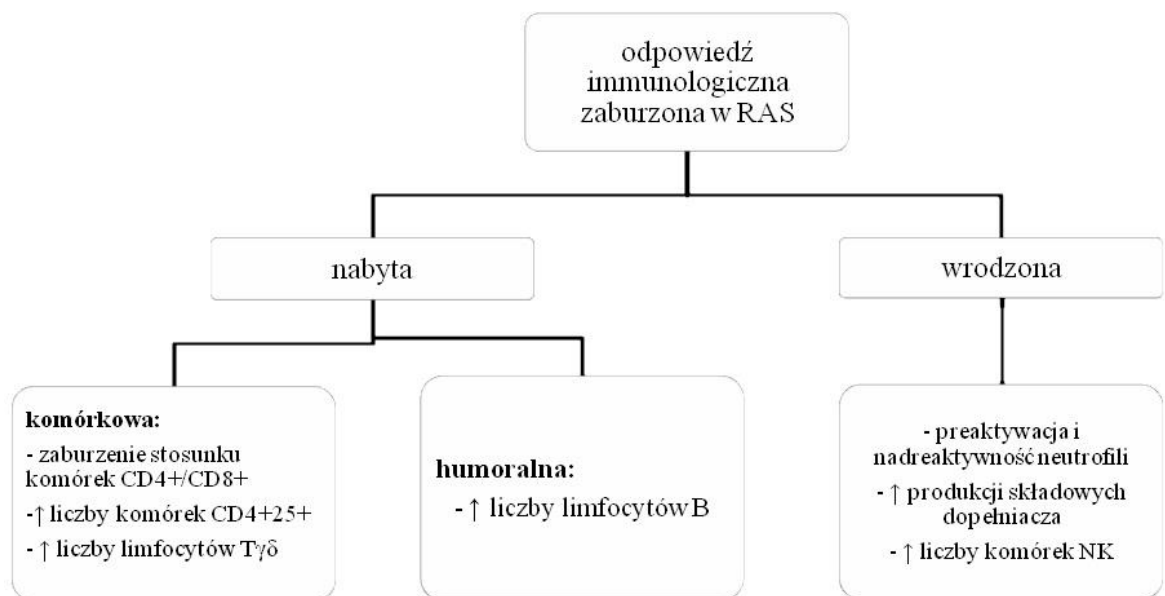
W przebiegu RAS dochodzi do bezpośredniej lizy keratynocytów nabłonka jamy ustnej w odpowiedzi na niesprecyzowane dokładnie czynniki wyzwalające. U podłoża tego procesu leżą zaburzenia odpowiedzi odpornościowej wrodzonej oraz nabytej [93, 143].

Odpowiedź nabyta warunkuje odporność nieswoistą będącą pierwszą linią obrony organizmu przed patogenami. Jest ona uzyskiwana przez ciągłość naturalnych barier organizmu, działanie fagocytarne neutrofilów i makrofagów, działanie cytotoksyczne komórek NK, oddziaływanie układu dopełniacza, funkcję lizozymu oraz interferonu. Odpowiedź wrodzona wpływa także na regulację odpowiedzi immunologicznej nabytej [93]. Wykazano, że u osób z RAS neutrofile znajdują się w stanie preaktywacji zarówno w fazie ostrej choroby, jak i w czasie remisji, zwiększa się także ich produkcja aktywnych form tlenu [68, 69]. Odnotowano także wzrost poziomu elastazy neutrofilowej w osoczu pacjentów z RAS, co także może świadczyć o aktywacji neutrofilów. Może ona prowadzić do uszkodzenia błony śluzowej i powstania owrzodzeń lub nadżerek [106]. Niektóre badania sugerują jednak zmniejszone chemotaktyczne właściwości neutrofilów u osób z RAS w porównaniu z osobami zdrowymi [133]. W przebiegu RAS zaobserwowano również podwyższone stężenie składników dopełniacza, w tym białka C9 oraz czynnika B, białka C-reaktywnego (CRP), a także lizozymu i białek szoku cieplnego (HSP) [2, 65, 69, 84].

Odpowiedź nabyta jest reakcją swoistą, uwarunkowaną wytwarzaniem przeciwciał przez limfocyty B (odpowiedź humoralna) oraz czynnością limfocytów T, które działają bezpośrednio cytotoksycznie lub wpływają na funkcję komórek żernych.

Liczne badania wykazały, że w RAS dochodzi głównie do zaburzenia funkcji limfocytów T, jednakże obserwowano również zwiększoną liczbę limfocytów B u pacjentów z RAS [40, 93]. U osób z aftami nawrotowymi obserwuje się zmniejszenie stosunku limfocytów T pomocniczych (Th) CD4+ do limfocytów T supresorowo/cytotoksycznych CD8+, spowodowane zmniejszeniem ilości komórek CD4+. Zjawisko to jest bardziej nasilone w cięższych postaciach RAS [9, 40, 93]. Podkreśla się rolę zwiększenia liczby limfocytów T $\gamma\delta$  wykazujących m.in. aktywność przeciwnowotworową i przeciwwirusową w etiopatogenezie RAS, a także zwiększenie liczby limfocytów regulatorowych CD4+C25+ posiadających receptor dla interleukiny-2 (IL-2) [35, 92].

Szczególne znaczenie w etiopatogenezie RAS odgrywa zmiana profilu wydzielanych przez limfocyty T cytokin. Wskazuje się na wzrost sekrecji prozapalnych cytokin Th1: IL-2, IL-12, czynnika martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oraz interferonu- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). Niektóre badania wskazują także na obniżenie odpowiedzi immunologicznej Th2, warunkowanej przez wydzielanie cytokin przeciwzapalnych: IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 [6, 24, 84, 92]. Wyniki niektórych badań mogą także wskazywać na autoimmunologiczny charakter RAS. U osób z aftami stwierdzono obecność autoprzeciwciał: przeciwciał przeciw desmosomom, przeciwjądrowych, a także przeciw błonie podstawnej [70, 143]. Podsumowanie zaburzeń immunologicznych występujących w RAS przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w RAS (na podstawie: Nowak M, Górská R. Ocena stężenia interleukiny 2 w surowicy krwi obwodowej i ślinie stymulowanej u chorych z aftami nawracającymi. Czas Stomatol 2008; 61(6): 387-394).



## **Rola czynnika genetycznego w etiologii RAS**

W połowie lat 60-tych XX wieku pojawiły się pierwsze doniesienia na temat genetycznego podłoża RAS. Obserwowano rodzinne występowanie tej choroby. W roku 1965 Ship i w roku 1977 Miller zaproponowali autosomalny recesywny lub wielogenowy model dziedziczenia tego schorzenia, z modyfikującym wpływem czynników środowiskowych [81, 129, 144]. Rola czynników genetycznych w etiologii RAS została potwierdzona w późniejszych badaniach wśród członków rodzin i bliźniąt z RAS (Rogers w 1997 r., Scully i Porter w 2008 r.). Już Lehner w 1978 r. donosił, że u pacjentów z RAS z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku aft choroba przebiega z większą intensywnością niż u osób z negatywnym wywiadem rodzinnym [144]. Od końca lat 80-tych XX w. prowadzone są badania, które sugerują rolę m.in. niektórych polimorfizmów DNA kodujących geny związane z metabolizmem cytokin w podatności na wystąpienie RAS. Powodują one zaburzenia metabolizmu cytokin prozapalnych Th1 i przeciwzapalnych Th2, co może skutkować nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną i w efekcie pojawieniem się RAS [5, 11, 42, 67]. Opisano także korelację pomiędzy wybranymi allelami genów układu HLA (ludzkich antygenów leukocytarnych) kodujących antygeny zgodności tkankowej [66, 141, 144, 154]. Rozważano również rolę polimorfizmów DNA kodujących transporter serotoniny w etiologii RAS [159].

## **Rola czynników infekcyjnych w etiologii RAS**

Jedną z pierwszych i promowanych przez wielu autorów była teoria dotycząca infekcyjnego podłoża RAS. Schorzenie to ma wiele cech wspólnych z wewnątrzustnymi zakażeniami wirusem opryszczki zwykłej (HSV), szczególne podobieństwo wykazują pierwotne opryszczkowe zapalenie jamy ustnej i dziąseł oraz afty opryszczkopodobne. Nieliczne doniesienia dotyczące wyizolowania HSV lub jego DNA z powierzchni zmian aftopodobnych pogłębiały przekonanie niektórych badaczy o wirusowym pochodzeniu wykwitów aftowych. Badania takie zostały przeprowadzone między innymi przez Collinsa i Dukes'a w 1952 i Farmera w 1956 r. Stwierdzili oni obecność charakterystycznych dla wirusa wtężyć wewnątrzkomórkowych z bioptatów pobranych z powierzchni owrzodzeń aftopodobnych, wątpliwe wydaje się jednak rozpoznanie RAS w tych przypadkach [135]. Późniejsze próby izolacji HSV bądź innych wirusów z grupy *Herpes* (wirus ospy wietrznej i półpaśca - VZV, wirus cytomegalii - CMV, wirus Epsteina-Barr - EBV),

a także adenowirusów nie potwierdziły wirusowej etiologii RAS [143]. W literaturze opisano dotychczas jeden przypadek wyizolowania DNA wirusa HSV-1 z materiału pobranego z owrzodzenia aftowego [143]. Badanie to przeprowadzili Studd i współpracownicy (1991 r.), jednak w pozostałych 10 przebadanych przez nich próbkach materiału wirusa HSV-1 nie stwierdzono [88]. Zdarza się, iż obie te choroby współwystępują u jednego pacjenta. Uważa się, że wirusy obecne w zwojach nerwowych w stanie latentnym mogą być reaktywowane poprzez immunodysregulację powiązaną z RAS [88]. Niektórzy autorzy twierdzą też, że krążące kompleksy antygen-przeciwciało mogą wywołać nieprawidłową odpowiedź immunologiczną ustroju i w efekcie immunizacji powstanie RAS u osób z zakażeniem HSV [143]. Dodatkowym argumentem świadczącym o innym niż wirusowe podłożu RAS jest brak poprawy po podaniu acyklowiru [135].

Proponowano także teorie dotyczące bakteryjnego podłoża RAS. Już w latach 60-tych XX w. Graykowski i współpracownicy postulowali, iż niektóre paciorkowce mogą być przyczyną RAS. Przeprowadzono serię badań mikrobiologicznych oraz zapoczątkowano badania nad nadreaktywnością na antygeny bakteryjne, której konsekwencją mogło być wystąpienie aft nawracających [135]. W 1963 r. Barile i współpracownicy wyizolowali *Streptococcus oralis* z powierzchni owrzodzenia aftowego [88]. W 1976 Donatsky stwierdził podwyższone miana przeciwciał przeciwko niektórym szczepom paciorkowców występujących w jamie ustnej, co ponownie przyczyniło się do łączenia etiologii RAS z nadreaktywnością na antygeny bakteryjne [5]. Badanie przeprowadzone przez Greenspana wykazało jednak, iż nadwrażliwość na antygeny paciorkowców lub wirusów warunkowana odpowiedzią komórkową, a także reaktywność krzyżowa między antygenami wirusowymi lub bakteryjnymi a błoną śluzową jamy ustnej nie odgrywają roli w powstawaniu RAS [41].

### **Ogólnoustrojowe i miejscowe czynniki sprzyjające powstawaniu RAS**

Wiele badań sugeruje częstsze występowanie aft nawrotowych lub owrzodzeń aftopodobnych u osób z chorobami przewodu pokarmowego, ze szczególnym uwzględnieniem celiakii oraz nieswoistych zapalnych chorób jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelit). W wielu przypadkach prawidłowe leczenie tych schorzeń powoduje znaczne złagodzenie objawów RAS, a niekiedy nawet całkowitą remisję. Nie ma pewności co do przyczyn współwystępowania RAS i wyżej wymienionych chorób, jednak podkreślana jest rola mechanizmów prowadzących do autoimmunizacji w etiologii zarówno tych jednostek chorobowych, jak i RAS. Częstsze występowanie aft nawrotowych

w przebiegu chorób przewodu pokarmowego może być również spowodowane upośledzeniem wchłaniania niektórych składników pokarmowych i wystąpienie ich niedoborów. Niektóre niedobory pokarmowe wymieniane są bowiem wśród potencjalnych przyczyn RAS. W latach 70-tych poprzedniego stulecia zaczęły pojawiać się doniesienia na temat częstszego występowania niedoborów żelaza, witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i w efekcie niedokrwistości w grupie osób z RAS niż w ogólnej populacji (m.in. Wray i wsp., 1978 r.). W późniejszych badaniach nie uzyskano jednoznacznych potwierdzenia tych doniesień [144]. Potencjalna rola niedoboru cynku i miedzi w etiologii RAS także jest dyskutowana [88, 143].

Występowaniu aft nawrotowych sprzyjać mogą niedobory odporności, zarówno wrodzone, jak i nabyte. Istnieje wiele doniesień na temat częstszego występowania RAS u nosicieli wirusa HIV. Przebieg aft nawrotowych u tych chorych zazwyczaj jest bardziej nasilony niż u osób zdrowych. MacPhail i współpracownicy obserwowali, że aż u 66% osób zakażonych HIV występowały aftry o cięższym przebiegu: duże lub opryszczkopodobne. U osób niezakażonych HIV około 75-85% przypadków stanowią aftry małe [75]. Zarówno w zakażeniu HIV jak i w przebiegu RAS stwierdza się zaburzenie stosunku limfocytów CD4+ do CD8+ (<1), co może tłumaczyć częste występowanie aft w zakażeniu tym wirusem [37, 75].

Niektórzy autorzy sugerują rolę zaburzeń hormonalnych w wystąpieniu lub nasileniu przebiegu RAS. Obserwowano zaostrzenie RAS w fazie lutealnej cyklu menstruacyjnego oraz w trakcie menopauzy, remisja natomiast zdaje się występować u kobiet w ciąży oraz przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne [79, 143]. Meta-analiza badań prowadzonych w tym zakresie nie potwierdziła jednak tych zależności [78].

Niektóre z badań sugerują indukcję owrzodzeń aftopodobnych po ekspozycji na niektóre leki: beta-blokery, niesteroidowe leki przeciwzapalne, piroksykam lub fenobarbital [12, 88].

Do innych czynników, które mogą wpływać na wystąpienie RAS należą m.in. stres, miejscowy uraz podprogowy (bez przerwania ciągłości nabłonka) lub konserwanty stosowane w pastach do zębów. Zmniejszenie zachorowalności na RAS obserwuje się natomiast u osób palących tytoń [145, 146].

## 1.5. OBRAZ KLINICZNY, DIAGNOSTYKA, RÓŻNICOWANIE I LECZENIE RAS

### Obraz kliniczny RAS

RAS jest przewlekłą, nawracającą chorobą zapalną błony śluzowej jamy ustnej [88, 124]. Charakteryzuje się występowaniem nawracających i bolesnych, pojedynczych lub mnogich nadżerek lub owrzodzeń. Wykwity te są płytkie, kształtu owalnego lub okrągłego oraz mają dobrze odgraniczone obrzeże z rumieniowym rąbkim zapalnym („halo”). Centrum zmiany pokryte jest żółtawo-szarawym włóknikowym nalotem [88, 124, 125]. Wyróżnia się trzy kliniczne formy aft nawracających: afy małe Mikulicza (ang. minor recurrent aphthous stomatitis, MiRAS), afy duże Suttona (ang. major recurrent aphthous stomatitis, MaRAS) oraz afy opryszczkopodobne (ang. herpetiform recurrent aphthous stomatitis, HeRAS).

**MiRAS** występuje zdecydowanie najczęściej spośród wszystkich typów aft (75-85%). Charakteryzuje się powstawaniem nadżerek o średnicy mniejszej niż 1 cm, zazwyczaj w liczbie 1-5. Zmiany lokalizują się na nierogowaczącej, ruchomej błonie śluzowej jamy ustnej (wargi, policzki, przedsionek jamy ustnej, podniebienie miękkie, boczne i brzuszna powierzchnia języka, dno jamy ustnej). Gojenie następuje w ciągu 5-14 dni bez pozostawienia blizny [62, 79, 88, 125]. Powiększenie regionalnych węzłów chłonnych pojawia się rzadko, jednak może wystąpić w przypadku licznych i często nawracających aft małych [79].

**MaRAS** jest cięższą postacią aft nawracających [125]. Występuje u 10-15% osób z RAS. Charakterystycznym wykwitem w tym typie RAS jest owrzodzenie o średnicy 1 cm lub większej, zazwyczaj występujące w liczbie 1-5. Ze względu na utratę nabłonka poniżej błony podstawnej gojenie tych zmian jest dłuższe; wynosi od 2 do nawet 6 tygodni [121]. Z tego samego względu afy Suttona ustępują z pozostawieniem blizny, mogą także powodować znaczne dolegliwości bólowe, utrudniać mowę i przełykanie [88, 128, 144]. Zdarza się, iż w trakcie występowania wykwitów pojawia się gorączka lub powiększenie węzłów chłonnych [25]. Pierwszy epizod następuje zazwyczaj po okresie dojrzewania płciowego [124]. Wykwity wykazują predylekcję do nierogowaczącej błony śluzowej, ale mogą także występować na rogowaczącym podłożu (dziąsła, podniebienie twarde, grzbietowa powierzchnia języka) [79, 88]. Owrzodzenia mogą ulec wtórnej infekcji bakteryjnej i/lub grzybiczej [79].

Afy typu **HeRAS** występują bardzo rzadko i stanowią 5-10% wszystkich przypadków RAS [88, 143]. Częściej niż pozostałe typy występuje u osób w starszym wieku [125].

Obraz kliniczny obejmuje bardzo liczne nadżerki o niewielkiej średnicy (2-3 mm), nierzadko zlewające się w większe, nieregularne nadżerki [125]. Afty rozsiane są na błonie śluzowej całej jamy ustnej, jednak przeważnie zajmują nierogowaciejący nabłonek jamy ustnej [88, 128, 125]. Swoją nazwę HeRAS zawdzięcza podobieństwu do wewnątrzustnych zmian wywołanych wirusem HSV-1 i musi być z nimi różnicowane [88, 128]. W Tabeli I podsumowano główne cechy kliniczne poszczególnych typów RAS.

Tabela I. Cechy kliniczne poszczególnych typów RAS.

cecha	MiRAS	MaRAS	HeRAS
częstość występowania wśród wszystkich RAS	75-85%	10-15%	5-10%
rodzaj wykwitu	nadżerka	owrzodzenie	nadżerka
średnica wykwitu	<10mm	>10 mm	<5 mm
liczba wykwitów/nawrót	do 10	1 do 5	do 100
czas gojenia	5-14 dni	>14 dni	10-14 dni
pozostawianie blizny	nie	tak	nie

Objaśnienia:

MiRAS – afty małe  
 MaRAS – afty duże  
 HeRAS – afty opryszczkopodobne

Stanley szczegółowo opisał historię naturalną RAS. Wyróżnił 4 stadia choroby [118, 138]:

- Faza zwiastująca – w miejscu, w którym rozwinie się afta pojawiają się objawy prodromalne w postaci uczucia pieczenia bądź swędzenia. Faza ta trwa przez pierwsze 24 godziny formowania się wykwitu;
- Faza przedowrzodzeniowa – po 18-72 godzinach widoczna jest plamka lub grudka z wyraźnie zaznaczoną rumieniową obwódką, a bolesność zmiany nasila się;
- Faza owrzodzenia – pojawia się utrata nabłonka w postaci nadżerki lub owrzodzenia, centrum zmiany pokrywa się włóknikowym nalotem, dzięki czemu następuje stopniowe zmniejszanie się dolegliwości bólowych. Faza trwa od kilku dni do 2 tygodni;
- Faza gojenia – wykwit ulega wynabłonkowaniu po 4-35 dniach, z pozostawieniem blizny lub bez (w zależności od typu klinicznego RAS).

**Częstość nawrotów RAS** jest zmienna i uwarunkowana wieloma czynnikami modyfikującymi, a także osobniczo zależna. Przykładową klasyfikację w zależności od długości okresu remisji zaproponował Bagan i współpracownicy.

**Podzielono RAS na 3 typy:** typ 1 charakteryzuje się nawrotami występującymi rzadziej niż co 3 miesiące, w typie 2 nawroty następują co 1-3 miesiące, a w typie 3 wykwity występują niemal ciągle [10].

## **Diagnostyka RAS**

Ze względu na brak badań dodatkowych specyficznych dla RAS diagnoza stawiana jest na podstawie obrazu klinicznego oraz wnikliwej analizy historii choroby [88, 124, 125]. Istotne jest, by uwzględnić pytania o nawrotowy charakter, bolesność zmian, wiek, w którym pojawił się pierwszy epizod choroby, występowanie rodzinne czy też objawy ogólne [88, 121, 125]. Zebranie szczegółowego wywiadu ogólnomedycznego jest istotne ze względu na konieczność wykluczenia chorób potencjalnie powiązanych z występowaniem RAS, m.in. choroby Crohna czy celiakii, a także innych czynników mogących modyfikować przebieg RAS. W przypadku objawów ze strony przewodu pokarmowego, takich jak częste luźne stolce, czy bóle brzucha powinno wdrożyć się diagnostykę w kierunku celiakii lub nieswoistych zapaleń jelit. U pacjentów z RAS, szczególnie w przypadku ciężkiego przebiegu choroby powinno się wykonać badania krwi w celu wykluczenia niedokrwistości, zaburzeń w gospodarce żelazem w organizmie, a także niedoborów witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego. W przypadku zmian pojawiających się nie tylko w jamie ustnej powinno wdrożyć się diagnostykę w kierunku zespołów powiązanych z RAS, takich jak zespół Behçeta [62, 79, 121, 124].

Obraz histopatologiczny RAS jest charakterystyczny, jednakże nie jest patognomoniczny [79, 110]. W materiale biopsyjnym pobranym z afty stwierdza się utratę ciągłości nabłonka z powierzchowną martwicą oraz obecnością wysięku włóknikowo-ropnego ze skrzepami fibrynowymi, a także ogniska krwotoczne [79, 88]. W miejscu owrzodzenia lub nadżerki widoczny jest naciek składający się głównie z neutrofilii, natomiast tkanka otaczająca owrzodzenie lub nadżerkę infiltrowana jest głównie przez limfocyty, choć stwierdza się także obecność makrofagów, monocytów i neutrofilii [88, 110]. Obserwuje się także poszerzenie naczyń krwionośnych [8].

Natah i wsp. zaproponowali stosowanie usystematyzowanych kryteriów w celu odróżnienia MiRAS od innych chorób. MiRAS może być według nich rozpoznane, gdy spełnione są wszystkie cztery kryteria główne oraz przynajmniej jedno z kryteriów pomocniczych [88]. W Tabeli II przedstawiono główne i pomocnicze kryteria diagnostyczne,

jednak w celu dostosowania ich nie tylko do diagnostyki MiRAS, ale także MaRAS i HeRAS uwzględniono średnicę wykwitów charakterystyczną dla poszczególnych typów choroby.

Tabela II. Kryteria główne i pomocnicze stosowane w diagnostyce RAS (na podstawie: Natah SS i wsp. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004; 33: 221-234).

<b>Kryteria główne</b>	<b>opis</b>
1. wygląd zmian	pojedyncze/mnogie, owalne/okrągłe nadżerki/owrzodzenia, nigdy niepoprzedzone pęcherzykiem. Płytkie, z regularnym obrzeżem, pokryte włóknikowym nalotem, rumieniowa obwódka. Średnica zależna od typu RAS
2. nawrotowość	przynajmniej 3 nawroty w ciągu 3 lat, nawroty nie następują w tym samym miejscu
3. występowanie bólu	występuje ból, nasilający się podczas poruszania błony śluzowej w okolicy wykwitów
4. samoograniczający się charakter zmian	samoistne gojenie w czasie zależnym od rodzaju RAS
<b>Kryteria pomocnicze</b>	<b>opis</b>
1. występowanie rodzinne	występowanie RAS u przynajmniej 1 krewnego I stopnia
2. wiek w momencie pierwszego rzutu	przed 40 r.ż.
3. lokalizacja	błona śluzowa jamy ustnej nierogowaciejąca
4. czas gojenia	MiRAS: 5-14 dni, MaRAS: powyżej 14 dni, HeRAS: 10-14 dni
5. wzór częstotliwości nawrotów	nieregularne odstępy czasowe
6. obraz histopatologiczny	niespecyficzne zapalenie
7. czynniki wyzwalające	zmiany wywołane zaburzeniami hormonalnymi, ekspozycją na niektóre leki lub pokarmy, urazem, stresem
8. obecność niedoborów pokarmowych	istniejący niedobór Fe, witaminy B <sub>12</sub> , kwasu foliowego lub cynku
9. ujemna zależność z paleniem tytoniu	pacjent nie pali papierosów lub wykwitów powstały po zaprzestaniu palenia tytoniu
10. odpowiedź na steroidy	dobra odpowiedź na steroidy podane miejscowo lub ogólnie

Wykonanie badania bakteriologicznego lub mykologicznego zazwyczaj nie jest konieczne, może być jednak pomocne w przypadku podejrzenia wtórnego zakażenia wykwitów aftowych. Szczegółowe badania krwi lub tkanki pobranej z owrzodzenia lub nadżerki w kierunku zakażenia wirusowego nie są wykonywane, chyba że istnieje konieczność wykluczenia nietypowej infekcji wirusem HSV-1 [88].

## **Różnicowanie RAS**

Choroby jamy ustnej przebiegające z obecnością nadżerek lub owrzodzeń mogą stwarzać trudności diagnostyczno-terapeutyczne m. in. ze względu na niejednorodność tej grupy. Istotne jest zatem ustalenie charakteru zmian: wyglądu obrzeży oraz dna wykwitów, bolesności, nawrotów lub przewlekłego przebiegu, umiejscowienia i towarzyszących

objawów ogólnych. W niektórych przypadkach ustalenie diagnozy wymaga wykonania badań pomocniczych, w tym podstawowych badań krwi, oceny histopatologicznej, czy też badań immunologicznych [16, 101].

RAS powinno być różnicowane z wieloma chorobami infekcyjnymi. Jedną z nich jest zakażenie wirusem HSV-1. Szczególne podobieństwo widoczne jest w przypadku HeRAS oraz pierwotnego opryszczkowego zapalenia jamy ustnej i dziąseł (*gingivostomatitis herpetica primaria*) [29]. Fakt, że są to dwie osobne jednostki chorobowe wykazali w 1970 r. Weathers i Griffin [152]. W obu przypadkach dochodzi do pojawienia się w jamie ustnej bardzo licznych (powyżej 10) niewielkich nadżerek, jednakże w przypadku zakażenia HSV, w przeciwieństwie do RAS, są one poprzedzone obecnością pęcherzyków [79, 128]. Podkreśla się także, iż RAS zazwyczaj występuje na błonie śluzowej nierogowaczącej, natomiast wewnątrzustne zakażenie HSV może występować także na podłożu rogowaczącym (dziąsła, podniebienie twarde), jednak wykwity w pierwotnej infekcji HSV mogą występować w całej jamie ustnej [29, 152, 155]. Oba te schorzenia mają nawracający charakter, jednak zakażenie opryszczkowe wykazuje tendencję do lokalizacji w tym samym miejscu [128]. Nawroty obu schorzeń mogą u jednej osoby występować jednocześnie, mogą też być spowodowane podobnymi czynnikami wyzwalającymi (miejscowy uraz, stres) [51]. W przypadku wątpliwości, w celu potwierdzenia lub wykluczenia infekcji HSV można wykonać test Tzancka, badanie cytologiczne, badanie serologiczne lub PCR [29, 128]. Zakażenia innymi wirusami z grupy *Herpes* również mogą być mylone z RAS [79]. Półpasiec jamy ustnej charakteryzuje się zazwyczaj jednostronnymi, licznymi i bardzo bolesnymi nadżerkami poprzedzonymi pęcherzykami, występującymi na podniebieniu (zajęcie nerwu V2) lub bocznej powierzchni języka, dziąsła żuchwy i policzku (zajęcie nerwu V3) [140]. W diagnostyce różnicowej RAS uwzględnia się również infekcje wirusami Coxackie, np. herpanginę czy chorobę dłoni, stóp i jamy ustnej [15, 128]. Związane są one z obecnością pęcherzyków poprzedzających fazę nadżerki w jamie ustnej, charakterystyczne są jednak także grypopodobne objawy ogólne [62]. Wykwity w przebiegu herpanginy umiejscawiają się na podniebieniu miękkim i tylnej ścianie gardła, a w przypadku choroby dłoni, stóp i jamy ustnej występują także zmiany skórne poza jamą ustną [62, 128].

Bakteryjne wrzodziejące choroby jamy ustnej mogące przypominać MaRAS obejmują kiłę pierwotną (wrzód twardy) oraz gruźlicę. Charakterystyczną cechą kiły pierwotnej w jamie ustnej jest niebolesne owrzodzenie (w przeciwieństwie do RAS), okrągłe lub owalne, o gładkich brzegach, z często uniesionymi nacieczonymi brzegami oraz twardym dnem. Zanika ono samoistnie po 3-6 tygodniach [57, 128, 134]. Najczęściej owrzodzenie występuje



na wardze dolnej, podniebieniu miękkim, czasem także na dziąśle po około 2 tygodniach od wtargnięcia krętka bladego poprzez błonę śluzową jamy ustnej [64, 134]. Gruźlica jamy ustnej jest chorobą bardzo rzadką, a jej najczęstszą manifestacją wewnątrzustną jest pojedyncze owrzodzenie, chociaż zmiany mnogie również były opisywane [28, 87]. Gruźlica jamy ustnej może występować w postaci pierwotnej (głównie u dzieci) oraz wtórnej (głównie u osób w wieku średnim i podeszłym). Zmiany pierwotne zazwyczaj nie są bolesne, postać wtórna charakteryzuje się jednak znacznymi dolegliwościami bólowymi [28, 151]. Obie formy owrzodzeń wywołanych prątkiem gruźlicy charakteryzują jednak nierówne, często uniesione i nacieczone obrzeże, znaczna głębokość, nierówne dno wykwitów pokryte martwiczą tkanką i często żółtawymi ziarnistościami Trelata. Przebieg owrzodzeń zazwyczaj jest przewlekły, nie ustępują one bez prawidłowego leczenia przeciwpłatkowego [28, 49, 87, 151]. Węzły chłonne mogą być niewyczuwalne lub powiększone, w bardziej zaawansowanym stadium choroby mogą ulegać rozmiękananiu [151].

Niektóre autoimmunologiczne choroby skórno-śluzówkowe także przebiegają z obecnością nawracających nadżerek lub owrzodzeń błony śluzowej jamy ustnej, jednakże mają one inny charakter niż zmiany obserwowane w RAS. W postaci nadżerkowo-wrzodziejącej liszaja płaskiego zawsze obserwuje się białą, nieusuwalną siateczkę dookoła płytkich, nieregularnych i często rozległych nadżerek bez otoczki zapalnej. Wykwity nadżerkowe lub owrzodzenia w przebiegu pęcherzycy lub pemfigoidu poprzedzone są z kolei rozległymi pęcherzami (odpowiednio śródnabłonkowymi i podnabłonkowymi), których nie obserwuje się w RAS [16, 63, 101].

RAS należy także różnicować ze zmianami ustnymi w przebiegu neutropenii cyklicznej. Choroba ta dziedziczna jest w sposób autosomalny dominujący i charakteryzuje się epizodami neutropenii (obniżeniem liczby neutrofilów poniżej  $1500/\mu\text{l}$ ) nawracającymi średnio co 21 dni i trwających zazwyczaj 3-6 dni. Podczas nawrotu występuje gorączka, limfadenopatia, zmęczenie i spadek apetytu, skłonność do infekcji, formowanie się mnogich ropni. Objawy ustne obejmują ciężkie zapalenie dziąseł i przyzębia, przebiegające z różnego stopnia ruchomością zębów, a także owrzodzenia aftopodobne. Wykwity te pozbawione są rąbka zapalnego („halo”) [86, 98].

Owrzodzenia aftopodobne mogą być też elementem składowym niektórych zespołów chorobowych. Jednym z nich jest **Zespół Behçeta**, będący przewlekłą zapalną chorobą o nie do końca wyjaśnionej przyczynie. Występuje głównie w rejonie basenu Morza Śródziemnego i na Bliskim Wschodzie, w Polsce jest bardzo rzadko diagnozowany. Krążące w ustroju immunokompleksy powodują zapalenie śródbłonka małych i średnich naczyń

krwionośnych, wywołując zmiany patologiczne w wielu układach i narządach [83, 94].

Kryteria diagnostyczne obejmują afty błony śluzowej jamy ustnej nawracające co najmniej 3 razy w ciągu roku oraz dwa z następujących objawów:

- Nawracające owrzodzenia błony śluzowej narządów płciowych;
- Zmiany oczne obejmujące m.in. zapalenie błony naczyniowej oraz zapalenie naczyń siatkówki;
- Zmiany skórne, w tym rumień guzowaty, zmiany grudkowe i grudkowo-krostkowe przypominające trądzik;
- Pozytywny test patergii.

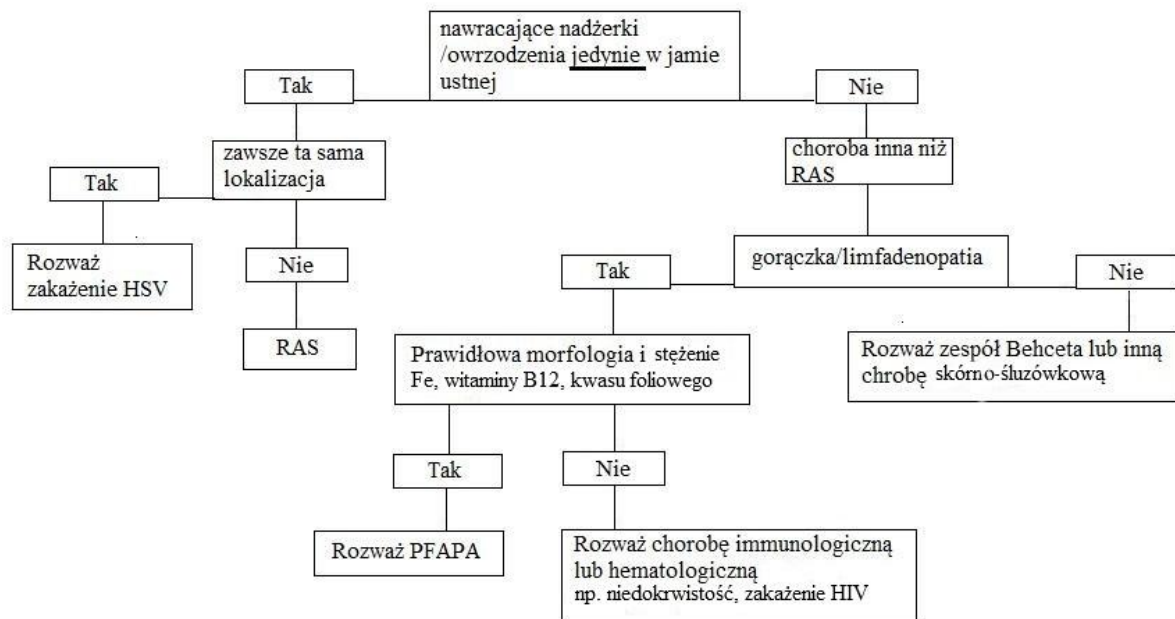
U ok. 50% chorych stwierdza się zajęcie stawów, u części osób występują także zmiany degeneracyjne układu nerwowego przypominające objawami stwardnienie rozsiane. Zakrzepowe zapalenie żył głębokich oraz zajęcie dużych naczyń krwionośnych mogą stwarzać bezpośrednie zagrożenie życia [83]. Wykwity aftowe w BD mogą mieć wygląd MiRAS lub MaRAS, zazwyczaj jednak nasilenie zmian ustnych jest większe niż w RAS. Wygląd wykwitów w przebiegu RAS oraz BD, obraz histopatologiczny oraz wyniki badania immunofluorescencji nie różnią się. Afty mogą być pierwszym objawem BD, wiele lat wyprzedzającym wystąpienie innych symptomów tej choroby [94].

**Zespół okresowej gorączki z aftami, zapaleniem gardła oraz powiększeniem węzłów chłonnych** (PFAPA, zespół Marshalla) jest chorobą występującą u dzieci, pierwszy raz przed 5. rokiem życia. Charakteryzuje się nawracającymi co 2-8 tygodni epizodami wyżej wymienionych objawów, z gorączką wynoszącą około 40°C. Symptomy mijają samoistnie po około 4 dniach, a nawroty mogą pojawiać się przez wiele lat. W okresach remisji pacjent jest w dobrej kondycji. Etiologia PFAPA pozostaje niewyjaśniona, jednak mechanizmy immunologiczne zdają się odgrywać główną rolę w powstawaniu tej choroby [94, 137].

**Zespół Sweeta** (Sweet Syndrome, SS) jest dermatozą neutrofilową. U osób z tą jednostką chorobową występują rozlane skórne nacieki dojrzałych granulocytów obojętnochłonnych. Najczęstszy objawem jest gorączka, której towarzyszyć mogą bolesne rumieniowe zmiany skórne w postaci grudek, guzków bądź płytek, występujące zazwyczaj na twarzy, szyi, kończynach górnych i tułowiu. Chorzy odczuwają zmęczenie, bóle mięśniowo-stawowe [71, 83]. Objawem ustnym tej choroby są klasycznie manifestujące się nawracające owrzodzenia aftowe [83]. Etiologia SS nie jest do końca poznana, ale uważa się, że zaburzenia odpowiedzi

immunologicznej wywołana nie do końca określonymi czynnikami odgrywają istotną rolę w patogenezie tej choroby. Istnieją 3 typy SS: klasyczny, paraneoplastyczny oraz polekowy. Klasyczny SS występuje częściej u kobiet w wieku 30-50 lat i często poprzedzony jest infekcją górnych dróg oddechowych i może współwystępować z zapalnymi chorobami jelit. Typ paraneoplastyczny występuje zazwyczaj u osób cierpiących na ostrą lub przewlekłą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny bądź szpiczaka mnogiego [71].

Na Rycinie 2 przedstawiono algorytm pomocny w różnicowaniu RAS i innych jednostek chorobowych.



Rycina 2. Schemat diagnostyki różnicowej RAS (na podstawie: Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2008; 46: 198-206).

## Leczenie RAS

Ze względu na nie do końca poznaną etiologię RAS nie ma obecnie dostępnego leczenia przyczynowego tej choroby. Wszystkie dostępne terapie są objawowe i nie doprowadzają do całkowitej remisji [30, 155]. Pierwszym krokiem w leczeniu RAS jest potwierdzenie lub wykluczenie czynników ogólnoustrojowych mogących wpływać na występowanie i przebieg RAS, takich jak niedobory mikrośladników i witamin, choroby przewodu pokarmowego, niedobory odporności, infekcja wirusem HIV czy przyjmowanie niektórych leków. W przypadku wystąpienia wyżej wymienionych czynników leczenie choroby podstawowej może wpłynąć na złagodzenie objawów RAS lub długotrwałą remisję. U większości pacjentów z RAS nie obserwuje się jednak powiązania z ogólnym stanem

zdrowia, a leczenie u tych osób koncentruje się na trzech celach: minimalizacji objawów bólowych, przyspieszeniu gojenia oraz zmniejszeniu częstotliwości nawrotów [30, 88, 128, 155].

U pacjentów z łagodnym przebiegiem RAS (rzadkie nawroty, niewielka liczba wykwitów, afty małe) leczenie często nie jest konieczne lub sprowadza się do minimalizowania dolegliwości za pomocą preparatów miejscowych dostępnych bez recepty. Zaleca się także unikanie czynników drażniących, takich jak miejscowe urazy, stosowanie past do zębów z zawartością laurylosiarczanu sodu (SLS) czy stresu psychologicznego. Preparaty w formie żelu lub sprayu zawierające środki miejscowo znieczulające są szeroko stosowane. Zawarta w nich lidokaina, benzokaina lub polidokanol zmniejszają ból umożliwiając jedzenie i mowę. W przypadku małego nasilenia RAS środki te mogą być wystarczające, a w cięższych przypadkach stosowane są uzupełniająco. W leczeniu RAS używa się także farmaceutyki o działaniu odkażającym i przeciwzapalnym m. in. chlorheksydynę, triklosan, benzydaminę, sukralfat, salicylan choliny czy amleksanoks, a także adhezyjne pasty osłaniające (Solcoseryl, Orabase). Poza zmniejszaniem objawów mogą one przyspieszać gojenie wykwitów w przebiegu RAS [30, 33, 88, 125, 155]. Miejscowo aplikowane antybiotyki takie jak tetracyklina mogą być przydatne ze względu na zapobieganie wtórnym zakażeniom bakteryjnym oraz ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne [125]. Pomimo braku wielu badań randomizowanych z podwójnie ślełą próbą dotyczących stosowania miejscowego kortykosteroidów są one uznawane za leki pierwszego wyboru w RAS, szczególnie w przypadkach o cięższym przebiegu, głównie w MaRAS i przy jednorazowym pojawieniu się wielu wykwitów w trakcie jednego epizodu schorzenia [33, 79, 125]. Mają one działanie przeciwzapalne oraz zmniejszające nadmierną odpowiedź immunologiczną powstającą w RAS [30, 33, 119]. Miejscowe stosowanie jest bezpieczne i nie powoduje znaczących działań niepożądanych [73, 119]. W terapii RAS stosuje się między innymi hydrokortyzon w zawieszynie lub w postaci roztworu w formie przymoczków, deksametazon w postaci maści, klobetazol, triamcynolon, flucynolon czy betametazon [56, 73, 115, 119, 129]. Specyfika środowiska jamy ustnej stwarza jednak problemy związane z aplikacją miejscową leków; duża wilgotność, przepływ śliny, zmiany temperatury i pH oraz ograniczony obszar działania utrudniają przyleganie miejscowo stosowanych preparatów. Na polskim rynku dotychczas brak jest środków z zawartością steroidów o podłożu dostosowanym do stosowania na błonę śluzową jamy ustnej. Niekiedy mogą być one zastąpione preparatami okulistycznymi bądź maściami stosowanymi w leczeniu

endodontycznym [56]. Kortykosteroidy aplikuje się miejscowo 3-4 razy dziennie do czasu ustąpienia dolegliwości lub zagojenia aft, nie dłużej jednak niż przez 14 dni [56, 155].

Stosowanie ogólne leków immunosupresyjnych i immunomodulujących jest rzadkie i ze względu na liczne objawy uboczne zarezerwowane wyłącznie do uporczywie nawracających i nie poddających się terapii miejscowej ciężkich postaci RAS. W wielu przypadkach stosowania ogólnego tych preparatów następuje ponadto nawrót wykwitów aftowych po zaprzestaniu stosowania danego leku [30, 33, 155]. W ogólnoustrojowej terapii RAS stosuje się kortykosteroidy (np. prednizon w początkowej dawce 1mg/kg, obniżanej stopniowo po dwóch tygodniach), leki obniżające działanie TNF- $\alpha$  (pentoksyfilina, talidomid, adalimumab, kolchicina, lewamizol), Dapsone, INF- $\alpha$  czy cyklosporynę [13, 82, 125, 155]. W zapobieganiu nawrotom RAS można stosować także leki immunostymulujące, najczęściej inozynę pranobeks (Isoprinosine<sup>®</sup>, Groprinosin<sup>®</sup>) 1g 3 razy dziennie przez 7 dni, 7 dni przerwy i następnie podawanie 3 razy dziennie przez 7 dni, powtarzane następnie po dwutygodniowej i trzytygodniowej przerwie [56]. Należy pamiętać, że leki immunomodulujące należy stosować po wykonaniu badań immunologicznych oraz po konsultacji z lekarzem ogólnym lub dermatologiem [56].

## 1. 6. ROLA ŻELAZA, WITAMINY B<sub>12</sub> I WITAMINY D W ORGANIZMIE

**Żelazo** jest mikroskładnikiem, który jest przede wszystkim częścią składową hemoglobiny zawartej w krwinkach czerwonych i odpowiedzialnej za transport tlenu. Ponad 50% żelaza znajduje się w erytrocytach, ale część żelaza jest też związana z mioglobina, cytochromami, enzymem katalazą, magazynem żelaza są także makrofagi, jego zapasy znajdują się również w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. Żelazo wchłanianie jest w dwunastnicy i bliższym odcinku jelita cienkiego po uprzedniej redukcji żelaza trójwartościowego do dwuwartościowego. Wchłanianie tego pierwiastka ułatwia niskie pH soku żołądkowego, zwiększa je także dieta bogata w witaminę C oraz białko. W osoczu żelazo transportowane jest w postaci związanej z transferyną, a aktywna pula zapasowa połączona jest z ferrytyną, której obniżone stężenie może świadczyć o syderopenii. Ferrytyna jest jednak białkiem ostrej fazy, w związku z czym jej poziom może wzrastać w przewlekłych chorobach zapalnych. Nieaktywna pula żelaza połączona jest z hemosyderyną. Poza prawidłową syntezą hemoglobiny żelazo warunkuje funkcjonowanie wielu enzymów i hormonów (m.in. peroksydazy, katalazy, dehydrogenazy bursztynianowej i ksantynowej) [45, 97].

Dobowe zapotrzebowanie na żelazo u mężczyzn to ok. 1 mg, u kobiet 2 mg, a w ciąży i podczas karmienia piersią 3,5-4 mg [97]. Przyczynami niedoboru Fe mogą być niewystarczająca podaż w diecie, upośledzone wchłanianie lub jego nadmierna utrata. Pokarmy zawierające duże ilości Fe to m.in. mięso, rośliny strączkowe, produkty zbożowe. Wchłanianie może być upośledzone w niedokwaśności soku żołądkowego, po resekcji żołądka, u osób przyjmujących leki zobojętniające, w zespołach złego wchłaniania, stanach zapalnych jelit, nieżyście i wrzodach żołądka. U kobiet przed menopauzą najczęstszą przyczyną utraty żelaza są obfite krwawienia miesięczne, a u mężczyzn i kobiet w wieku pomenopauzalnym utajone krwawienia z przewodu pokarmowego [45, 97]. Niedobór żelaza może prowadzić do powstania niedokrwistości niedobarwliwej mikrocytarnej, stanowiącej ok. 80% wszystkich niedokrwistości. Niedokrwistość syderopeniczną należy różnicować m. in. z niedokrwistością chorób przewlekłych (anemia of chronic diseases, ACD) w przebiegu niektórych chorób autoimmunologicznych, nowotworowych czy przewlekłych zakażeń. W przebiegu ACD stężenie żelaza w surowicy może być obniżone, zwiększone lub prawidłowe natomiast jest stężenie ferrytyny.

Objawy niedoboru Fe zależą od stopnia jego nasilenia i obejmują między innymi zmęczenie, senność, zawroty i bóle głowy, przyspieszony oddech, błądź i suchość powłok

skórnych, łamliwość paznokci, wypadanie włosów, dysfagię, chęć spożywania niejadalnych składników (np. kredy, gliny, kartonu) [45, 97]. Obserwowano również objawy ustne u osób ze stwierdzonym obniżonym stężeniem tego pierwiastka. Należą do nich między innymi zapalenie języka i jego zaczerwienienie oraz wygładzenie spowodowane zanikiem brodawek nitkowatych, zapalenie kątów ust, błądź błony śluzowej, a w bardziej zaawansowanych przypadkach również tkliwość i pieczenie języka [1, 21, 112]. U osób ze stwierdzoną niedokrwistością z niedoboru żelaza obserwowano również zmniejszoną grubość błony śluzowej jamy ustnej [112]. W ścieńczeniu nabłonka błony śluzowej jamy ustnej można upatrywać jednej z przyczyn częstszego występowania RAS u osób z niedoborem żelaza, ze względu na jej zwiększoną podatność na urazy i podrażnienia.

**Witamina B<sub>12</sub>** (kobalamina) jest witaminą rozpuszczalną w wodzie zapewniającą prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego i krwiotwórczego. Jej źródłem są pokarmy pochodzenia zwierzęcego. Proces wchłaniania zaczyna się w jamie ustnej, następnie w żołądku, w którym zachodzi oddzielenie kobalaminy z połączeń białkowych. W dwunastnicy witamina B<sub>12</sub> wiąże się z czynnikiem Castle'a i kompleks ten jest następnie wchłaniany w jelicie krętym. We krwi jest ona transportowana przez transkobalaminę II, a główne zapasy tej witaminy znajdują się w wątrobie. Zapasy wątrobowe wystarczają na 5-10 lat, w związku z czym niedobór może wystąpić dopiero po kilku latach od niewystarczającej podaży [162]. Witamina B<sub>12</sub> odgrywa rolę w wielu procesach metabolicznych przebiegających w komórkach szybko dzielących się. Metylokobalamina, aktywna forma witaminy B<sub>12</sub>, jest odpowiedzialna za konwersję homocysteiny do metioniny, a zaburzenie tej reakcji prowadzi do nieprawidłowego metabolizmu folianów i syntezy DNA. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> skutkuje również nieprawidłowym metabolizmem tłuszczów, które wbudowywane są m.in. w osłonki mielinowe nerwów, co może prowadzić do pojawienia się objawów neurologicznych [162].

Niedobór witaminy B<sub>12</sub> stwierdza się u ok. 0,5-6% populacji, przy czym ryzyko jego wystąpienia znacznie wzrasta z wiekiem i u osób starszych sięga nawet 20-30% [162]. Podobną zależność zaobserwowano w opisywanym badaniu własnym. Poziom kobalaminy był istotnie wyższy u dzieci niż w grupach wiekowych 18-49 lat i powyżej 50. roku życia. Przyczyny niedoboru mogą się wiązać z niewystarczającą podażą w diecie (m.in. u wegetarian i osób starszych), upośledzonym wchłanianiem (stan po gastrektomii, wrodzony niedobór czynnika Castle'a, niedokrwistość złośliwa, zespoły złego wchłaniania, choroby zapalne żołądka i jelit), zwiększonym zapotrzebowaniem (m.in. w zakażeniu tasiemcem bruzdogłowcem) [107, 162].

Objawy niedoboru witaminy B<sub>12</sub> obejmują utratę apetytu, chudnięcie, nudności, zaburzenia perystaltyki jelit, bladość skóry o odcieniu żółtawym, wstręt do mięsa, parestezje kończyn, otępienie, zaburzenia czucia, zaburzenia nastroju, a nawet halucynacje. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> może prowadzić do powstania niedokrwistości hiperbarwliwej makrocytarnej [107, 162]. W jamie ustnej obserwuje się wygładzony, atroficzny i jakby polakierowany język (język Huntera), pieczenie języka, utratę smaku, rumieniowe plamy na błonie śluzowej [1, 107, 162].

**Witamina D** jest hormonem steroidowym. Wyróżnia się jej dwie postaci prehormonalne: ergokalcyferol (witamina D<sub>2</sub>) oraz cholekalcyferol (witamina D<sub>3</sub>). Są one przekształcane w aktywną formę (1,25-dihydroksywitaminę D) poprzez kolejne hydroksylacje w wątrobie i nerkach. Witamina D<sub>2</sub> jest dostarczana do organizmu z pokarmem (tłuste ryby, produkty wzbogacone w witaminę D). Witamina D<sub>3</sub> powstaje w wyniku syntezy skórnej pod wpływem działania promieni słonecznych [25]. Synteza skórna jest głównym źródłem zaopatrzenia ustroju w witaminę D. Niedobór witaminy D uznaje się obecnie za problem o skali światowej [51, 110].

Rola tej witaminy w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej jest dobrze udokumentowana i wyjaśniona, jednakże w ostatnich latach ukazało się wiele publikacji sugerujących rolę witaminy D w funkcjonowaniu układu immunologicznego [25, 81, 129]. Efekty biologiczne witaminy D uzyskiwane są poprzez receptory witaminy D aktywowane ligandem (VDR). Receptory te zostały zidentyfikowane na powierzchni większości komórek układu odpornościowego, uwzględniając komórki prezentujące antygen (makrofagi, komórki dendrytyczne) oraz limfocyty T. Witamina D hamuje ekspresję komórek prezentujących antygen oraz proliferację limfocytów T, a także produkcję przeciwciał przez limfocyty B. Stymuluje natomiast różnicowanie monocytów [25, 81, 129]. Zmienia również profil wydzielanych cytokin; zmniejsza się produkcja cytokin typu Th1, a zwiększa wydzielanie cytokin typu Th2. Jak opisano w podrozdziale 1.4. zaburzenie funkcji limfocytów oraz zmiana profilu wydzielanych cytokin odgrywa znaczącą rolę w patogenezie RAS.

Immunomodulujące działanie witaminy D spowodowało wzrost zainteresowania potencjalną rolą w powstawaniu chorób autoimmunologicznych u osób z jej niedoborem [27, 72, 93, 131]. Niektóre badania wiążą obniżony poziom witaminy D z występowaniem cukrzycy typu 1, łuszczycy, reumatoidalnego zapalenia stawów czy toczenia układowego [39, 54, 114, 129]. Mechanizmy autoimmunizacji postuluje się także jako ryzyko powstawania RAS [59, 135, 147]. Istnieją również doniesienia łączące występowanie niedoboru witaminy D z niektórymi nowotworami, czy chorobami układu sercowo-naczyniowego [29, 152].



## 1. 7. UZASADNIENIE BADAŃ WŁASNYCH

Pomimo licznych badań dotyczących etiologii RAS nie została ona jednoznacznie ustalona. Wiele jest doniesień na temat czynników wyzwalających wystąpienie RAS, a także modyfikujących przebieg tej choroby. Wśród nich wymienia się wiele chorób ogólnoustrojowych, w tym najczęściej celiakię, nieswoiste zapalenia jelit czy zakażenie wirusem HIV. Nie wszystkie doniesienia dają jednoznaczne wyniki, co skłania do kontynuowania badań nad rolą zaburzeń ogólnoustrojowych w powstawaniu RAS [20, 88, 113, 143, 145, 146, 161]. W polskim piśmiennictwie brakuje prac dotyczących występowania chorób ogólnoustrojowych u osób z RAS, co zdecydowało o podjęciu obserwacji w tym zakresie. Odnaleziono jedynie zjazdowe doniesienie wstępne w tej tematyce [91]:

- Nowak i wsp. zbadali 20 osób z RAS w celu ustalenia częstości występowania celiakii w tej grupie. U jednej osoby (5%) wykryto przeciwciała anty-endomysialne, będące markerami celiakii.

W polskim piśmiennictwie istnieją jednak nieliczne doniesienia dotyczące częstości występowania aft nawracających w niektórych chorobach ogólnoustrojowych [90, 109, 145, 146]:

- Ślebioda i wsp. stwierdzili częstsze występowanie aft nawracających u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z osobami zdrowymi (27,1% i 8,6%). Ponadto, większe nasilenie choroby Leśniowskiego-Crohna wiązało się z częstszym występowaniem aft. Częste występowanie RAS (32%) zaobserwowano u osób z *colitis ulcerosa*;
- Postek-Stefańska i wsp. zaobserwowali występowanie aft nawrotowych na podstawie wywiadu u 7,96% dzieci chorych na celiakię przy jednoczesnym braku występowania RAS u dzieci zdrowych z grupy kontrolnej;
- Nowak i wsp. opisali przypadek pacjenta, u którego afte nawrotowe były jedynym objawem ciężkiego niedoboru odporności w postaci hipergammaglobulinemii poliklonalnej.

Rola stężenia **witaminy B<sub>12</sub> i żelaza** w surowicy krwi oraz występowania ich niedoborów jest szeroko dyskutowana. Wyniki badań poszczególnych autorów są jednak niejednoznaczne, co skłania do podjęcia badań własnych także w tym zakresie [14, 17, 95, 104, 116, 149]:

- Rogers i wsp. stwierdzili występowanie niedoboru żelaza aż u 57,5% badanych pacjentów z RAS. Ponadto stwierdzili remisję lub dużą poprawę po suplementacji Fe u 77% pacjentów z niedoborem oraz u 60% pacjentów, u których nie stwierdzono niedoboru;
- Burgan i wsp. stwierdzili obniżone stężenie ferrytyny w surowicy krwi osób z RAS w porównaniu z grupą kontrolną (odpowiednio 16,8% oraz 9,8%) oraz obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi osób z RAS u 26,6% w porównaniu z 12,6% w grupie kontrolnej;
- Piskin i wsp. stwierdzili istotnie częstsze występowanie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> u osób z RAS niż w grupie kontrolnej, nie zaobserwowali jednak częstszego występowania niedoboru żelaza oraz ferrytyny w żadnej z grup;
- Thongprasom i wsp. nie stwierdzili różnic w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi pomiędzy badanymi pacjentami z RAS a osobami zdrowymi, a średnie stężenie tej witaminy było w obu grupach w granicach przyjętych norm wartości;
- Challacombe i wsp. zaobserwowali występowanie niedoboru żelaza tylko u 4,7% pacjentów oraz niedobór witaminy B<sub>12</sub> u 0,5% pacjentów z RAS;
- Olson i wsp. zakwestionowali konieczność rutynowego badania pacjentów z RAS w kierunku niedoborów hematologicznych. Nie zaobserwowali częstszego występowania niedoboru zarówno żelaza, jak i witaminy B<sub>12</sub> między grupami z RAS i kontrolną; niedobór Fe stwierdzili u 13% osób z RAS, natomiast u żadnego z 90 pacjentów nie zaobserwowali występowania niższego niż prawidłowe stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi.

W polskim piśmiennictwie w jedynej publikacji na temat wpływu **witaminy B<sub>12</sub>** na przebieg RAS Olszewska i wsp. stwierdzili występowanie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> u aż 29% badanych osób z RAS, a średnie stężenie tej witaminy w surowicy krwi u pacjentów z RAS był niższy niż w grupie kontrolnej. Sześciomiesięczna suplementacja witaminy B<sub>12</sub> skutkowała złagodzeniem przebiegu RAS u wszystkich osób z grupy badanej [96].

Rola **witaminy D** jako czynnika modyfikującego przebieg chorób immunologicznie warunkowanych jest obecnie przedmiotem wielu badań. Witamina D oddziałuje na komórki układu odpornościowego poprzez receptor dla witaminy D (VDR), a jej niedobór może prowadzić do autoimmunizacji. Profil wydzielanych cytokin Th1 i Th2 może ulec zmianie pod wpływem działania witaminy D [3, 4, 23, 47, 60, 85]. Rola zaburzeń immunologicznych w etiopatogenezie RAS jest znacząca; dochodzi m.in. do nasilenia odpowiedzi odpornościowej za pomocą cytokin prozapalnych Th1, co może prowadzić do autoimmunizacji. Ze względu na potencjalną rolę witaminy D w powstawaniu chorób uwarunkowanych immunologicznie zdecydowano się na podjęcie badań własnych w zakresie jej potencjalnego wpływu na pojawienie się i przebieg RAS. W piśmiennictwie dostępna jest obecnie jedna praca oceniająca stężenie witaminy D u osób z RAS [52]:

- Khabbazi i wsp. zbadali stężenie witaminy D w osoczu 46 osób ze zdiagnozowanymi aftami Mikulicza (MiRAS) i u 49 osób zdrowych. Obserwowali istotnie niższe średnie stężenie tej witaminy oraz częstsze występowanie jej poziomu poniżej optymalnego w grupie badanej. Nie zaobserwowali oni jednak wpływu stężenia witaminy D na przebieg RAS w badanej grupie.

Istnieją jednak doniesienia na temat wpływu witaminy D na występowanie zespołów powiązanych z RAS: zespołem Behçeta i zespołem okresowej gorączki z aftami, zapaleniem gardła oraz zapaleniem węzłów chłonnych. Doniesienia te zachęcają do podjęcia badań na temat wpływu witaminy D także na występowanie i przebieg RAS [31, 36, 50, 76, 137]:

- Kataray wsp., Ganeb i wsp. oraz Faezi i wsp. potwierdzili niższe średnie stężenie witaminy D w surowicy krwi osób z BD niż u osób z grupy kontrolnej. Nie zawsze jednak było ono skorelowane z częstszym występowaniem niedoborów tej witaminy u osób z BD;
- Stagi i wsp. zaobserwowali częstsze występowanie niedoborów witaminy D, a także niższy średni jej poziom u dzieci z PFAPA niż u dzieci zdrowych. Suplementacja witaminy D skutkowała zmniejszeniem częstości nawrotów gorączki. Zależność tę potwierdzają również badania Mahmida i wsp.

## 2. CEL PRACY

Celem pracy była ocena:

1. Częstości współwystępowania chorób ogólnoustrojowych z RAS;
2. Wpływu stężenia Fe w surowicy krwi na występowanie i przebieg RAS (typ kliniczny, częstość nawrotów oraz liczbę wykwitów);
3. Wpływu stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi na występowanie i przebieg RAS (typ kliniczny, częstość nawrotów oraz liczbę wykwitów);
4. Wpływu stężenia witaminy D w surowicy krwi na występowanie i przebieg RAS (typ kliniczny, częstość nawrotów oraz liczbę wykwitów);
5. Wpływu palenia tytoniu na występowanie RAS i przebieg choroby;
6. Rodzinnego występowania RAS i jego wpływu wystąpienie i przebieg choroby.

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. MATERIAŁ BADAWCZY

Badaniami zostało objętych łącznie 150 osób (dzieci i dorosłych), w tym 78 osób z nawracającym aftowym zapaleniem jamy (grupa badana RAS) ustnej oraz 72 osoby, u których RAS nigdy nie występowało (grupa kontrolna K). Badane osoby były pacjentami Kliniki Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

#### **Grupa badana (RAS) i grupa kontrolna (K)**

**Grupa badana** składała się z 78 osób z RAS w wieku 7-82 lat (średnia 34,5 lat), w tym 31 mężczyzn w wieku 7-70 lat (średnia 35,6 lat) oraz 47 kobiet w wieku 9-82 lat (średnia 33,8 lat). Badane osoby zgłaszały się do Kliniki Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w celu diagnostyki i leczenia RAS. Część osób zgłosiła się po otrzymaniu pisemnego zaproszenia do udziału w badaniu, wysłanego do pacjentów Kliniki leczonych wcześniej z powodu aft nawracających.

Rozpoznanie RAS stawiane było na podstawie charakterystycznego dla tego schorzenia obrazu klinicznego w trakcie badania lub w trakcie badania przeprowadzonego w Klinice w przeszłości, a także na podstawie wywiadu wskazującego na nawrotowy charakter wykwitów w jamie ustnej (przynajmniej 3 nawroty w ciągu ostatnich 3 lat).

**Grupę kontrolną** stanowiły 72 osoby w wieku 1-79 lat (średnia 33,4 lat), w tym 20 mężczyzn w wieku 1-70 lat (średnia 33,3 lat) oraz 52 kobiety w wieku 20-79 lat (średnia 33,5 lat). Badane osoby były studentami, pracownikami oraz pacjentami Centrum Stomatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Do grupy kontrolnej kwalifikowane były osoby, u których w trakcie badania nie stwierdzono wykwitów charakterystycznych dla RAS, a wywiad dotyczący występowania objawów choroby lub jej rozpoznania na podstawie objawów klinicznych w przeszłości był ujemny.

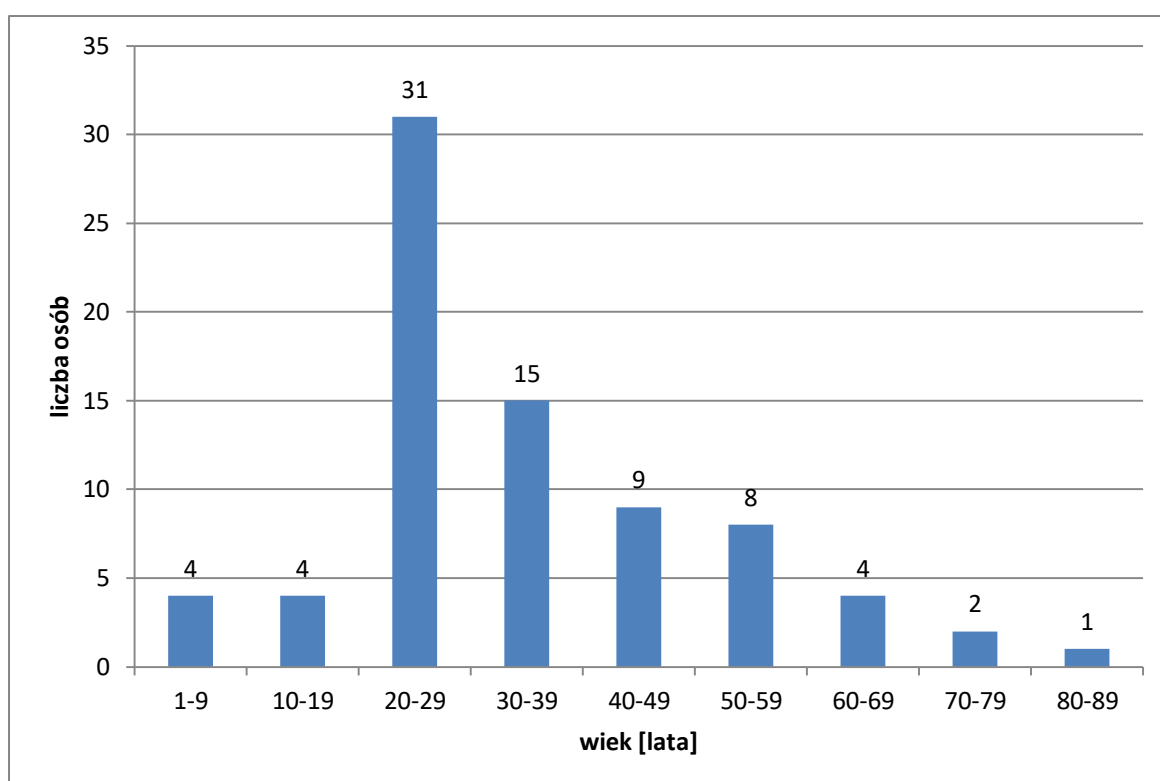
Kryteria wyłączenia dla obu grup, badanej i kontrolnej, obejmowały obecność innych nadżerkowo-wrzdziejających chorób błony śluzowej jamy w ustnej w badaniu klinicznym lub w wywiadzie, a także aktualne leczenie immunosupresyjne lub immunomodulujące.

Strukturę grupy badanej i kontrolnej przedstawia Tabela III. Szczegółowy rozkład wieku pacjentów z RAS przedstawiono na Rycinie 3.

Tabela III. Grupa badana i kontrolna z uwzględnieniem liczby, płci i wieku badanych osób.

Grupa	Liczba badanych		Wiek badanych		Liczba kobiet		Wiek badanych ♀		Liczba mężczyzn		Wiek badanych ♂	
	n	[%]	Zakres	Średnia	n	[%]	Zakres	Średnia	n	[%]	Zakres	Średnia
<b>Ogółem</b>	150	100	1-82	34,0	99	66,0	9-82	33,6	51	34,0	1-70	34,7
<b>RAS</b>	78	52	7-82	35,4	47	60,3	9-82	33,8	31	39,7	7-70	35,6
<b>K</b>	72	48	1-79	33,4	52	72,2	20-79	33,5	20	27,8	1-70	33,3

Objaśnienie: RAS – grupa badana (z aftami)  
 K – grupa kontrolna  
 n – liczba osób w danej grupie



Rycina 3. Przynależność osób z RAS do poszczególnych grup wiekowych.

Grupę badaną osób z nawracającym aftowym zapaleniem jamy ustnej podzielono na podgrupy, których charakterystykę przedstawiono w Tabeli IV.

Tabela IV. Grupa osób z RAS i podział na podgrupy z uwzględnieniem liczby, płci i wieku badanych osób.

Grupa	Liczba badanych		Wiek badanych		Liczba kobiet		Wiek badanych ♀		Liczba mężczyzn		Wiek badanych ♂	
	n	[%]	Zakres	Średnia	n	[%]	Zakres	Średnia	n	[%]	Zakres	Średnia
<b>RAS</b>	78	52,0	7-82	35,4	47	60,3	9-82	33,8	31	39,7	7-70	35,6
<b>MiRAS</b>	60	76,9	7-82	34,9	36	60,0	9-82	33,0	24	40,0	7-70	37,8
<b>MaRAS+HeRAS</b>	18	23,1	8-63	31,9	11	61,1	9-63	34,6	7	38,9	8-62	27,9
<b>RAS-1</b>	26	33,3	9-82	30,6	19	73,1	9-82	27,6	7	26,9	24-62	38,9
<b>RAS-2</b>	32	41,0	14-68	38,8	20	62,5	14-58	34,5	12	37,5	16-68	45,8
<b>RAS-3</b>	20	25,7	7-54	27,7	9	45,0	9-54	32,1	11	55,0	7-34	24,1
<b>RAS-a</b>	63	80,8	7-82	35,0	41	65,1	9-82	32,6	22	34,9	7-70	39,4
<b>RAS-b</b>	15	19,2	8-63	31,1	6	40,0	21-63	38,3	9	60,0	8-42	26,2

Objaśnienie: RAS – grupa badana (z aftami)  
 MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o lekkim nasileniu nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średnim nasileniu nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużym nasileniu nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 n – liczba osób w danej grupie

W klasyfikacji osób z RAS uwzględniono osoby z poszczególnymi typami klinicznymi tej choroby (afty małe, afty duże lub opryszczkopodobne), osoby z różnym nasileniem częstości nawrotów (mała, średnia lub duża) oraz osoby z różną ilością aft obserwowanych w trakcie jednego nawrotu (mała lub duża):

- **MiRAS** – osoby ze stwierdzoną obecnością aft małych Mikulicza: 60 osób w wieku 7-82 lat (średnia 34,9 lat), w tym 36 kobiet w wieku 9-82 lat (średnia 33 lata) oraz 24 mężczyzn w wieku 9-82 lat (średnia 37,8 lat);
- **MaRAS+HeRAS** – połączona grupa osób z aftami dużymi Suttona lub opryszczkopodobnymi: 18 osób w wieku 8-63 lat (średnia 31,9 lat), w tym 11 kobiet w wieku 9-63 lat (średnia 34,6 lat) oraz 7 mężczyzn w wieku 8-62 lat (średnia 27,9). Grupa ta składa się z 15 osób z aftami dużymi oraz 3 osób z aftami opryszczkopodobnymi. Pacjenci ci zostali przypisani do jednej podgrupy ze względu na małą liczebność, a także cięższy niż w przypadku MiRAS przebieg.

- **RAS-1** – osoby z małą częstością nawrotów RAS: 26 osób w wieku 9-82 lat (średnia 30,6 lat), w tym 19 kobiet w wieku 9-82 lat (średnia 27,6 lat) oraz 7 mężczyzn w wieku 24-62 lat (średnia 38,9 lat);
- **RAS-2** – osoby ze średnią częstością nawrotów RAS: 32 osoby w wieku 14-68 lat (średnia 38,8 lat), w tym 20 kobiet w wieku 14-58 lat (średnia 34,5 lat) oraz 12 mężczyzn w wieku 16-68 lat (średnia 45,8 lat);
- **RAS-3** – osoby z dużą częstością nawrotów RAS: 20 osób w wieku 7-54 lat (średnia 27,7 lat), w tym 9 kobiet w wieku 9-54 lat (średnia 32,1 lat) oraz 11 mężczyzn w wieku 7-34 lat (średnia 24,1 lat);
- **RAS-a** – osoby z małą ilością aft w trakcie jednego nawrotu: 63 osoby w wieku 7-82 lat (średnia 35,0 lat), w tym 41 kobiet w wieku 9-82 lat (średnia 32,6 lat) oraz 22 mężczyzn w wieku 7-70 lat (średnia 39,4 lat);
- **RAS-b** – osoby z dużą ilością aft w trakcie jednego nawrotu: 15 osób w wieku 8-63 lat (średnia 31,1 lat), w tym 6 kobiet w wieku 21-63 lat (średnia 38,3 lat) oraz 9 mężczyzn w wieku 8-42 lat (średnia 26,2 lat).

Szczegółowy opis kryteriów przynależności do grup RAS-1, RAS-2, RAS-3 oraz RAS-a i RAS-b przedstawiono w sekcji 3.2. „Metody badań”. Kryteria przynależności do grup MiRAS i MaRAS+HeRAS przedstawiono w sekcji 1. 5. „Obraz kliniczny RAS”.



## 3.2. METODY BADAŃ

Badania prowadzone były w Klinice Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w okresie od września 2013 roku do kwietnia 2014 roku oraz od września 2014 roku do kwietnia 2015.

Projekt badania został pozytywnie zaopiniowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (uchwała nr 540/14, z późniejszą zmianą nr 868/14).

Wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o przebiegu i celu prowadzonego badania oraz wyrazili zgodę na piśmie na udział w badaniu.

U każdej osoby wykonano badanie przedmiotowe i podmiotowe badanie stomatologiczne, odnotowując jego wyniki na Karcie Pacjenta skonstruowanej specjalnie na potrzeby niniejszej pracy. Wykonano także badania dodatkowe: u każdej z osób uzyskano próbki krwi o objętości około 15 ml, w celu oznaczenia morfologii krwi, stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D w surowicy krwi. Pobranie próbek krwi i oznaczenie wymienionych parametrów zostały wykonane w ramach umowy z Centralnym Laboratorium Klinicznego Szpitala Ginekologiczno-Położniczego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik: mgr Katarzyna Ziółkowska).

Badania finansowane były w ramach projektu pt. „Badania nad podłożem genetycznym i immunologicznym nawracającego aftowego zapalenia jamy ustnej” (pozytywna opinia Komisji Bioetycznej na podstawie uchwały nr 878/11). Nr projektu: 502-14-02209325-09854, kierownik: dr n. med. Zuzanna Ślebioda.

### 3.2.1. Badanie podmiotowe

W badaniu podmiotowym uwzględniono następujące elementy:

- Wiek i płeć uczestnika badania;
- Dane dotyczące dotychczasowego leczenia stomatologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem leczenia chorób błony śluzowej jamy ustnej;
- Informacje dotyczące zachowań prozdrowotnych oraz nałogów zgłaszanych przez pacjenta;
- Zdiagnozowane i udokumentowane choroby ogólne oraz leki i preparaty medyczne dostępne bez recepty przyjmowane przez pacjenta;

- Informacje o występowaniu RAS u członków rodziny pacjenta (wywiad rodzinny uznawano za dodatni w przypadku występowaniu RAS u przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia);
- U osób z grupy badanej uwzględniono wywiad dotyczący czasu pierwszego wystąpienia choroby, częstości nawrotów, a także ilości wykwitów w trakcie jednego epizodu choroby oraz czasu gojenia się aft. Pacjentów podzielono na trzy podgrupy ze względu na częstość nawrotów choroby, a także na podstawie ilości wykwitów w trakcie jednego nawrotu RAS wg klasyfikacji zaproponowanych przez Bagana i wsp. [10].

Kryteria przynależności pacjentów do poszczególnych podgrup przedstawiono w Tabelach V i VI.

Tabela V. Nasilenie RAS na podstawie częstości nawrotów.

<b>Częstość nawrotów RAS</b>	<b>odstępny czasowe między nawrotami</b>
<b>Mała (RAS-1)</b>	< 3 miesiące
<b>Średnia (RAS-2)</b>	1-3 miesiące
<b>Duża (RAS-3)</b>	wykwity występujące niemal ciągle

Tabela VI. Nasilenie RAS na podstawie ilości wykwitów w trakcie jednego nawrotu.

<b>Ilość aft</b>	<b>Liczba wykwitów w trakcie nawrotu</b>
<b>Mała (RAS-a)</b>	1-3
<b>Duża (RAS-b)</b>	>3

### 3.2.2. Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym uwzględniono:

- Kliniczną ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej i dokumentację fotograficzną obserwowanych zmian;
- Badanie stanu uzębienia i przyzębia przy użyciu standardowego zestawu diagnostycznego i sondy periodontologicznej, przeprowadzone w oświetleniu sztucznym i naturalnym. Oznaczono wskaźniki intensywności próchnicy PUWz oraz wskaźnika dziąsłowego GI;
- Ocenę higieny jamy ustnej przy użyciu wskaźnika Plaque Index wg Silness i Loe;
- U pacjentów z grupy badanej określono typ kliniczny RAS (afty małe, duże i opryszczkopodobne) oraz lokalizację wykwitów aftowych;
- Wykonanie badań dodatkowych (morfologii krwi oraz stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D w surowicy krwi).

**Badanie błony śluzowej jamy ustnej** polegało na stwierdzeniu obecności lub braku wykwitów patologicznych pierwotnych i wtórnych, a także wykładników stanu zapalnego. Określono lokalizację oraz zasięg zmian występujących na błonie śluzowej, a rozpoznanie stawiane było na podstawie charakterystycznych dla danej jednostki chorobowej objawów klinicznych. Na podstawie przeprowadzonego badania określono częstość występowania poszczególnych zmian na błonie śluzowej w grupie badanej i kontrolnej. Wykonano dokumentację fotograficzną stanu błony śluzowej u badanych osób. Zdjęcia wykonano w technice cyfrowej i nie zostały one poddane jakiegokolwiek obróbce mającej na celu zmianę rzeczywistego wyglądu obrazowanego stanu fizjologicznego lub patologicznego. Fotografie wykonano w sposób uniemożliwiający identyfikację osoby badanej przez osoby trzecie.

**Badanie stanu uzębienia i przyzębia** wykonane zostało przy użyciu standardowego zestawu diagnostycznego (lusterko, zgłębnik, sonda periodontologiczna) w oświetleniu sztucznym i naturalnym. U badanych osób określono stan uzębienia za pomocą wskaźnika intensywności próchnicy PUWz, gdzie:

- Liczba P oznacza ilość zębów z aktywnym ogniskiem próchnicy pierwotnej lub wtórnej na którejkolwiek z powierzchni zęba. Zęby z opatrunkiem tymczasowym również traktowane były jako objęte aktywnym procesem próchnicowym;
- Liczba U oznacza ilość zębów utraconych lub usuniętych z powodu choroby próchnicowej;
- Liczba W oznacza ilość zębów wypełnionych lub pokrytych koronami z powodu próchnicy.

U dzieci, u których występowało uzębienie mleczne określono liczbę puw-z (ze składowymi klasyfikowanymi analogicznie, jak w przypadku liczby PUWz).

**Stan przyzębia** określano za pomocą wskaźnika dziąsłowego GI (Gingival Index) wg Löe. Wskaźnik ten ocenia obecność i nasilenie stanu zapalnego dziąsła brzeżnego za pomocą czterostopniowej skali (w przedziale 0-3). Pomiarów dokonano na powierzchniach przedSIONKOWEJ, JĘZYKOWEJ, MEZJALNEJ oraz DYSTALNEJ zębów 16, 12, 24 oraz 36, 32, 44. Obliczono średnią wartość dla każdego z zębów, a następnie średnią wartość dla wszystkich badanych zębów.

Kryteria oceny stanu zapalnego dziąsła przedstawiono poniżej:

- 0 – normalne dziąsło (nieobecny stan zapalny, brak przebarwień i krwawienia)
- 1 – nieznaczny stan zapalny (ograniczone przebarwienie, nieznaczna zmiana powierzchni bez krwawienia podczas zgłębnikowania)
- 2 – przeciętne nasilenie stanu zapalnego (zaczerwienienie, obrzęk lub przerost dziąsła z równoczesnym krwawieniem podczas zgłębnikowania)
- 3 – znacznie nasilony stan zapalny (intensywne zaczerwienienie i obrzęk z tendencją do samoistnego krwawienia, ewentualnie obecność owrzodzenia).

**Stan higieny jamy ustnej** określono za pomocą wskaźnika płytki nazębnej PII (Plaque Index) wg Silness i Löe. Uwzględnia on obfitość złogów nazębnych w okolicy brzegu dziąsłowego, ze względu na ich kluczową rolę w powstawaniu stanu zapalnego dziąseł. Pomiarów dokonano po delikatnym osuszeniu na powierzchniach przedSIONKOWEJ, JĘZYKOWEJ, MEZJALNEJ oraz DYSTALNEJ zębów 16, 12, 24 oraz 36, 32, 44. Obliczono średnią wartość dla każdego z zębów, a następnie średnią wartość dla wszystkich badanych zębów u danej osoby.

Kryteria oceny obfitości złogów nazębnych przy brzegu dziąsłowym przedstawiono poniżej:

0 – brak płytki nazębnej;

1 – cienka warstwa płytki nazębnej niewidocznej gołym okiem, ale identyfikowana dzięki badaniu zgłębnikiem;

2 – przeciętna warstwa płytki nazębnej rozpoznawana gołym okiem, przestrzenie międzyzębowe wolne od płytki nazębnej;

3 – obfite złogi płytki nazębnej wzdłuż dziąsła, widoczne także w przestrzeniach międzyzębowych.

### 3.2.3. Badania dodatkowe

U każdej z badanych osób po uzyskaniu około 15 ml krwi obwodowej wykonano badania laboratoryjne. Bezpośrednio po pobraniu próbek oznaczono morfologię krwi, a także stężenie żelaza metodą kolorymetryczną z ferrozyną, bez odbiańczania. Za prawidłowy poziom żelaza we krwi przyjęto wartości 60 – 160 µg/dl dla kobiet i 60 – 180 µg/dl dla mężczyzn [97]. Na podstawie analizy morfologii krwi określano częstość występowania niedokrwistości, definiowanej jako obniżone stężenie hemoglobiny [45]. Niedokrwistość ze względu na stężenie hemoglobiny podzielono na łagodną (Hgb pomiędzy dolną granicą normy a 6,2 mmol/l), umiarkowaną (4,96-6,2 mmol/l), ciężką (4,03-4,96 mmol/l) i zagrażającą życiu (poniżej 4,03 mmol/l) [97]. Na podstawie norm przyjętych przez laboratorium wykonujące oznaczenia za prawidłowe przyjęto następujące wartości poszczególnych parametrów:

- Liczba krwinek czerwonych (RBC): 4,63 – 6,08 T/L (mężczyźni), 3,93 – 5,22 T/L (kobiety);
- Hemoglobina (Hgb): 8,50 – 10,90 mmol/L (mężczyźni), 6,95 – 9,75 mmol/l (kobiety);
- Hematokryt (Hct): 0,400-0,510 L/L (mężczyźni), 0,340 – 0,510 l/l (kobiety);
- Średnia objętość krwinki czerwonej (MCV): 80 – 96 fl;
- Średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej (MCH): 1,6 – 2,0 fmol;

U uczestników badania dokonano pomiaru stężenia witaminy D oraz witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi. Do czasu wykonania analizy próbki surowicy przechowywane były w temperaturze -20°C. Stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi oznaczono ilościowo za pomocą metody elektrochemiluminescencji (ECLIA), opartej na zasadzie kompetycyjnej z zastosowaniem czynnika wewnętrznego swoistego dla witaminy B<sub>12</sub>. Za prawidłowe przyjęto stężenie witaminy B<sub>12</sub> w zakresie 190-660 pg/ml, zgodnie z zaleceniami laboratorium wykonującego oznaczenia.

W niniejszym badaniu wykonano ilościowe oznaczenie całkowitej 25-hydroksywitaminy D w surowicy krwi metodą ECLIA. W metodzie tej jako białko wychwytyjące wykorzystywane jest białko wiążące witaminę D (VDBP), które łączy się zarówno z witaminą D<sub>3</sub>, jak i witaminą D<sub>2</sub>. W zależności od stężenia witaminy D w surowicy krwi każdą z osób zakwalifikowano do grupy z prawidłowym stężeniem,

stanem niewystarczającego zaopatrzenia (ang. insufficiency), niedoborem (ang. deficiency) lub nadmiarem witaminy D. Stężenia odpowiadające poszczególnym grupom, obowiązujące dla Europy Środkowej i Wschodniej przedstawiono w Tabeli VII [105].

Tabela VII. Klasyfikacja zaopatrzenia w witaminę D w zależności od jej stężenia w surowicy krwi.

<b>stężenie witaminy D [ng/ml]</b>	<b>klasyfikacja zaopatrzenia w witaminę D</b>
<20	niedobór
20-30	stan niewystarczającego zaopatrzenia
30-50	stężenie prawidłowe (optymalne)
>50	nadmiar

Uczestnicy badania, u których stwierdzono nieprawidłowe wyniki badań dodatkowych byli kierowani do lekarzy rodzinnych w celu poszerzenia diagnostyki i ewentualnego leczenia. W przypadku obniżonego stężenia Fe lub witaminy B<sub>12</sub>, będącego wstępnym badaniem w diagnostyce ich niedoborów informowano o koniecznym rozszerzeniu badań hematologicznych (m.in. stężenie transferyny, ferrytyny, całkowitej zdolności wiązania żelaza, stężenia homocysteiny lub kwasu metylomalonowego).

### 3.3. ANALIZA STATYSTYCZNA WYNIKÓW

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 10. Dla zmiennych ilościowych oznaczono miary położenia i rozproszenia, takie jak: średnia arytmetyczna, mediana, odchylenie standardowe, błąd standardowy SD oraz wartość maksymalna i minimalna.

Do weryfikacji hipotez statystycznych zastosowano testy nieparametryczne: test Manna-Whitney'a, test Kruskalla-Wallisa, test Fishera, test chi-kwadrat; do porównania występowania danych cech w poszczególnych grupach użyto także testu różnic dla dwóch wskaźników struktury.

Hipotezy badawcze weryfikowane były na poziomie istotności  $p < 0,05$ .



## 4. WYNIKI

### 4.1. STAN JAMY USTNEJ W GRUPIE Z RAS I KONTROLNEJ

#### 4.1.1. Ocena stanu błony śluzowej jamy ustnej w grupie z RAS i kontrolnej

W grupie badanej afty małe Mikulicza stanowiły 76,92% (60 osób) wszystkich wykwitów aftowych stwierdzonych u badanych pacjentów. Afty duże Suttona stwierdzono u 19,23% (15 osób), a afty opryszczkopodobne u 3,85% (3 osób). Poszczególne typy kliniczne RAS przedstawiono na Rycinach 4-7.



Rycina 4. Afty Mikulicza na błonie śluzowej przedsonka jamy ustnej.



Rycina 5. Afta Mikulicza w okolicy wędzidełka wargi dolnej.

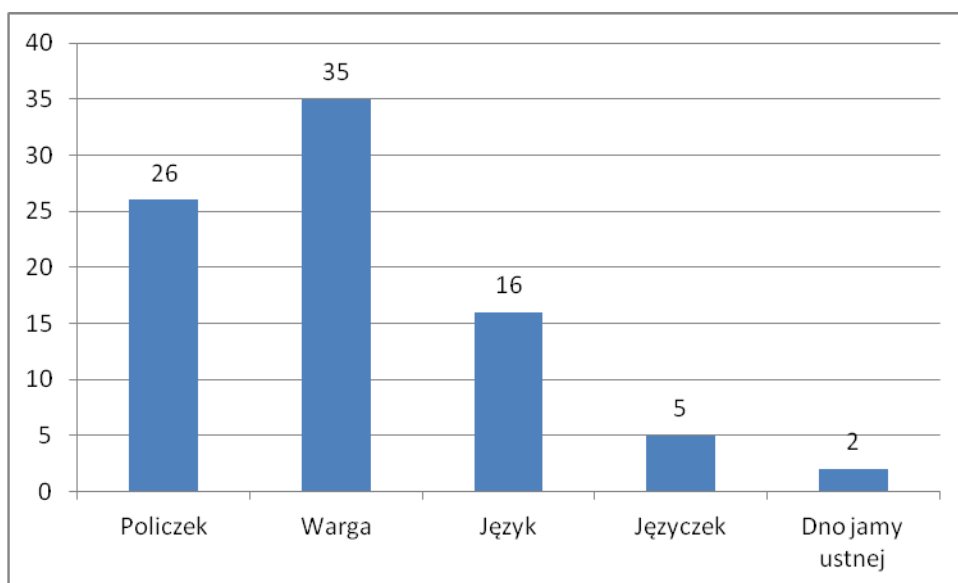


Rycina 6. Afty opryszczkopodobne złane w większe nadżerki w 3 dniu od wystąpienia.



Rycina 7. Afta Suttona na błonie śluzowej policzka w okolicy kąta warg.

Na Rycinie 8 przedstawiono częstość występowania aft w poszczególnych lokalizacjach na błonie śluzowej jamy ustnej.



Rycina 8. Liczba osób, u których stwierdzono obecność aft w poszczególnych lokalizacjach na błonie śluzowej jamy ustnej.


Najczęstszą lokalizacją, w której obserwowano afte w badanej grupie była błona śluzowa warg – obecność wykwitów aftowych stwierdzono w tym miejscu u 35 osób. U 26 osób z RAS obecność aft stwierdzono na błonie śluzowej policzków, u 16 osób na błonie śluzowej języka, w 5 przypadkach wykwity zlokalizowane były na języczku, a w 2 na błonie śluzowej dna jamy ustnej.

Tabela VIII przedstawia częstość występowania wykwitów innych niż RAS na błonie śluzowej jamy ustnej.

Tabela VIII. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w grupach z RAS i kontrolnej.

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej	Grupa badana - RAS		Grupa kontrolna - K	
	[n]	[%]	[n]	[%]
Język obłożony	21	26,92	12	16,67
Linia biała policzka	15	19,23	21	29,17
Gruczoły Fordyce'a	10	12,82	10	13,89
Język geograficzny	9	11,54	6	8,33
Złuszczające zapalenie warg	5	6,41	3	4,17
Opryszczka wargowa	3	3,84	1	1,39
Język atroficzny	2	2,56	3	4,17
<i>Morsicatio buccarum/labiarum</i>	2	2,56	2	2,78
Stomatopatia protetyczna	1	1,28	3	4,17
Język pobruzdowany	1	1,28	1	1,39
Ostra kandydoza rzekomobłonicza	1	1,28	0	0
Romboidalne zapalenie języka	0	0	2	2,78
Impresje zębowe na języku (język karbowany)	0	0	3	4,17
Zapalenie kątów warg	1	1,28	0	0
Melanoplakia	0	0	1	1,39
Włókniak	0	0	1	1,39

Ojaśnienie:

 - zmiany wymagające leczenia  
n - liczba osób w danej grupie

Najczęściej współwystępującą RAS zmianą na błonie śluzowej jamy ustnej był język biały obłożony, który obserwowano u 21 osób (26,92%). Często obserwowanymi w grupie badanej zmianami były także linia biała policzka (15 osób; 19,23%), gruczoły Fordyce'a (10 osób; 12,82%) oraz język geograficzny (9 osób; 11,54%). Innymi, obserwowanymi w mniejszej liczbie przypadków zmianami na błonie śluzowej osób z grupy badanej były opryszczka wargowa, język atroficzny, *morsicatio buccarum/labiarum* (nawykowe przygryzanie policzków/warg), stomatopatia protetyczna, język pobruzdowany oraz zapalenie kątów warg.

W grupie kontrolnej najczęściej obserwowano linię białą policzka (21 osób, 29,17%), następnie język biały obłożony u 12 osób (16,67%), gruczoły Fordyce'a u 10 osób (13,8%) oraz język geograficzny u 6 osób (8,33%). W pojedynczych przypadkach obserwowano złuszczające zapalenie warg, opryszczkę wargową, język atroficzny, *morsicatio buccarum/labiarum*, stomatopatię protetyczną, język pobruzdowany romboidalne pośrodkowe zapalenie języka, język karbowany, melanoplakię i włókniaka.

Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej wymagające leczenia stwierdzono łącznie u 36 osób (46,15%) z grupy RAS i u 27 osób (37,5%) z grupy K.

Nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej w występowaniu poszczególnych zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, także tych wymagających leczenia, pomiędzy grupami badaną i kontrolną.

Na Rycinach 9 - 18 przedstawiono zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w grupach badanej i kontrolnej.



Rycina 9. Język pobruzdowany u pacjentki z grupy K.



Rycina 10. Język geograficzny u pacjentki z grupy K.



Rycina 11. Język atroficzny, kątowe zapalenie warg i złuszczone zapalenie warg u pacjentki z RAS ze stwierdzoną niedokrwistością makrocytarną.



Rycina 12. Romboidalne pośrodkowe zapalenie języka u pacjentki z grupy K.



Rycina 13. Linia biała policzka u pacjenta z grupy K.



Rycina 14. Gruczoły Fordyce'a u pacjentki z grupy K.



Rycina 15. Opryszczka wargowa i afta mała na wardze górnej.



Ryc. 16. Afty Mikulicza na koniuszku języka i wardze dolnej oraz złuszczające zapalenie warg.



Rycina 17. Afta Mikulicza oraz język obłożony.



Rycina 18. Afty opryszczkopodobne i język pobruzdowany.

#### 4.1.2. Stan uzębienia i higieny jamy ustnej w grupie z RAS i kontrolnej

W Tabeli IX przedstawiono wartości wskaźników PUWz, liczby P, wskaźnika Gingival Index oraz Plaque Index.

Tabela IX. Wartości wybranych wskaźników stanu uzębienia i higieny jamy ustnej w grupie badanej i kontrolnej.

Wskaźnik	Grupa	n	Średnia	Minimum	Maksimum	SD	p testu
PUWz	Badana - RAS	77	14,58	1	121	14,46	0,0454
	Kontrolna - K	68	11,19	0	32	7,6	
P	Badana - RAS	77	1,17	0	11	1,72	0,0498
	Kontrolna - K	68	0,81	0	8	1,59	
GI	Badana - RAS	75	0,89	0	2,17	0,58	0,0082
	Kontrolna - K	67	0,64	0	2	0,55	
PII	Badana - RAS	75	1,19	0	2,33	0,54	0,0002
	Kontrolna - K	67	0,83	0	2,21	0,55	

Objaśnienie: - różnica istotna statystycznie  
PUWz – liczba zębów z próchnicą, wypełnionych i usuniętych z powodu próchnicy.  
P – liczba zębów z aktywnym procesem próchnicowym  
GI – Gingival Index  
PII – Plaque Index  
n- liczba osób z danej grupy

Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w wartości wskaźnika PUWz oraz wartości liczby P pomiędzy grupą badaną a kontrolną; były one wyższe w grupie RAS ( $p=0,0454$  oraz  $p=0,0498$ ).

Obserwowano istotnie statystycznie wyższą wartość wskaźnika dziąsłowego GI w grupie badanej niż w grupie kontrolnej ( $p=0,0082$ ), a także istotnie wyższą wartość wskaźnika PII ( $p=0,0002$ ).

## 4.2. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB OGÓLNOUSTROJOWYCH U PACJENTÓW Z NAWRACAJĄCYM AFTOWYM ZAPALENIEM JAMY USTNEJ (RAS) I Z GRUPY KONTROLNEJ

### 4.2.1. Częstość występowania zdiagnozowanych i udokumentowanych chorób ogólnoustrojowych w grupie z RAS i kontrolnej

W Tabeli X przedstawiono częstość występowania chorób ogólnoustrojowych zdiagnozowanych i udokumentowanych w grupie badanej RAS i kontrolnej K.

Tabela X. Choroby ogólnoustrojowe w grupach RAS i K na podstawie badania podmiotowego.

Choroba	Grupa badana - RAS		Grupa kontrolna - K	
	[n]	[%]	[n]	[%]
nadciśnienie tętnicze	11	14,1	3	4,17
alergia	10	12,82	7	9,72
niedoczynność tarczycy	7	8,97	3	4,17
astma	5	6,41	1	1,39
depresja	5	6,41	0	0,00
hipercholesterolemia	3	3,85	0	0,00
arytmia	3	3,85	0	0,00
cukrzyca	1	1,28	0	0,00
nadczynność tarczycy	1	1,28	0	0,00
osteoporoza	1	1,28	0	0,00
padaczka	1	1,28	0	0,00
łuszczyca	1	1,28	0	0,00
reumatoidalne zapalenie stawów	1	1,28	1	1,39
mózgowe porażenie dziecięce	1	1,28	0	0,00
stwardnienie rozsiane	1	1,28	0	0,00
choroby przewodu pokarmowego (ogółem)	12	15,38	5	6,94
<i>choroba wrzodowa żołądka</i>	3	3,85	0	0,00
<i>zespół jelita drażliwego</i>	3	3,85	0	0,00
<i>refluks żołądkowo-przełykowy</i>	3	3,85	5	6,94
<i>celiakia</i>	3	3,85	0	0,00

Objaśnienia:

 różnica statystycznie istotna

n – liczba osób w danej grupie

Wśród osób z RAS najczęściej podawanym schorzeniem ogólnym było nadciśnienie tętnicze, którego obecność zgłaszało 11 osób (14,1%). W grupie kontrolnej zostało ono rozpoznane u 3 osób (4,17%). Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w częstości występowania nadciśnienia tętniczego pomiędzy grupami RAS i K ( $p=0,0367$ ).

Alergię (w większości przypadków na sezonowo pyłące rośliny, a także na niektóre metale i pokarmy) rozpoznano u 10 osób (12,82%) z grupy badanej i 7 osób (9,72%) z grupy kontrolnej. Nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w występowaniu alergii pomiędzy obiema grupami ( $p=0,5493$ ). Alergia była najczęściej występującym schorzeniem ogólnym w grupie kontrolnej.

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości występowania pomiędzy grupą kontrolną a badaną następujących chorób: niedoczynności tarczycy (odpowiednio 7 osób – 8,97% oraz 3 osoby – 4,17%), astmy oskrzelowej (5 osób – 6,41% oraz 3 osoby – 4,17%) i reumatoidalnego zapalenia stawów (po 1 osobie, odpowiednio 1,28% i 1,39%). Niektóre z chorób występowały jedynie w grupie badanej: depresja (5 osób – 6,41%), hipercholesterolemia i arytmia (po 3 osoby – 3,85%), a także cukrzyca, nadczynność tarczycy, osteoporoza, padaczka, łuszczyca, mózgowie porażenie dziecięce (po 1 osobie – 1,28%). Częstość występowania wymienionych chorób nie różniła się statystycznie pomiędzy grupą RAS i K.

Choroby przewodu pokarmowego obserwowano w grupie badanej RAS łącznie u 12 osób (15,38%), natomiast w grupie kontrolnej K u 5 osób (6,94%). Nie stwierdzono jednak statystycznie istotnej zależności pomiędzy przynależnością do grupy RAS lub K a występowaniem chorób przewodu pokarmowego ( $p=0,1026$ ). W grupie badanej po 3 osoby (3,85%) podawały występowanie choroby wrzodowej żołądka, zespołu jelita drażliwego, refluksu żołądkowo-przełykowego oraz celiakii. W grupie kontrolnej wszystkie 5 przypadków dotyczyło występowania refluksu żołądkowo-przełykowego.

W Tabeli XI przedstawiono charakterystykę grupy osób z RAS chorujących na nadciśnienie tętnicze.



Tabela XI. Charakterystyka grupy osób z RAS i nadciśnieniem tętniczym.

lp	pleć	wiek	przyjmowany lek	wiek podczas pierwszego epizodu RAS	typ kliniczny RAS	częstość nawrotów RAS	liczba wykwitów /nawrót
1	k	24	bez leczenia	20	MiRAS	RAS-2	RAS-a
2	k	52	walsartan (antagonista inhibitora AT2)	35	MiRAS	RAS-1	RAS-a
3	k	82	bisoprolol (β-bloker)	30	MaRAS	RAS-2	RAS-a
4	k	58	brak danych	54	MiRAS	RAS-2	RAS-a
5	m	66	perindopryl (antagonista receptora AT2), furosemid (sulfonamid)	62	MiRAS	RAS-2	RAS-a
6	m	44	perindopryl (inhibitor receptora AT2)	42	MiRAS	RAS-2	RAS-a
7	k	51	indapamid (sulfonamid)	45	MiRAS	RAS-2	RAS-a
8	m	57	lizynopryl (inhibitor ACE)	25	MiRAS	RAS-1	RAS-a
9	k	49	brak danych	20	MiRAS	RAS-1	RAS-a
10	k	46	nebiwolol (β-bloker)	<20	MaRAS	RAS-3	RAS-b
11	k	71	kaptopril (inhibitor ACE)	40	MiRAS	RAS-2	RAS-a

Objaśnienie: MiRAS – afy małe  
 MaRAS – afy duże  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 AT2 – angiotensyna II  
 ACE – konwertaza angiotensyny  
 k – kobieta  
 m – mężczyzna

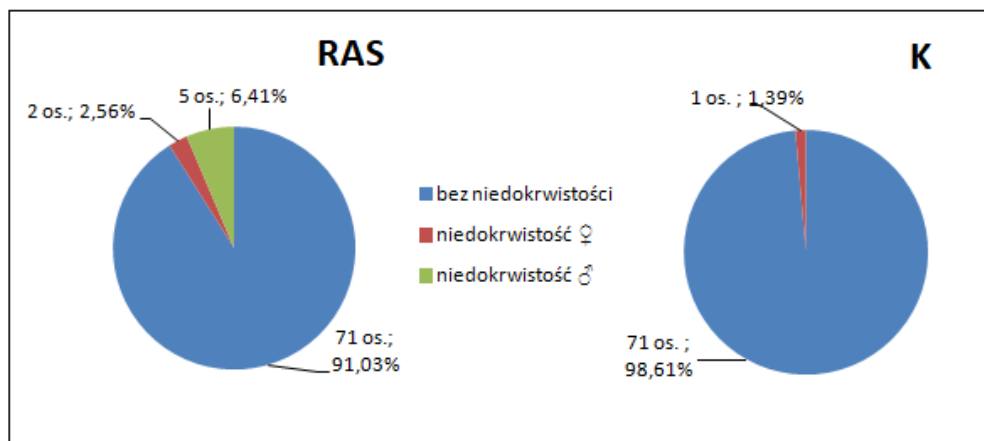
Grupa osób z RAS chorujących na nadciśnienie tętnicze składała się z 8 kobiet i 3 mężczyzn w średnim wieku 54,5 lat (24-82 lata). Po 2 osoby (18,2%) przyjmowały leki z grupy antagonistów angiotensyny II (AT2), β-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) oraz sulfonamidy, przy czym 1 osoba (9,1%) stosowała łączoną terapię diuretykiem z grupy sulfonamidów oraz antagonistę receptora AT2. 1 osoba (9,1%) nie stosowała żadnego leczenia, a od 2 osób nie uzyskano informacji o przyjmowanych lekach obniżających ciśnienie tętnicze.

U 9 osób (81,8%) z nadciśnieniem tętniczym stwierdzono afy małe Mikulicza, a u 2 osób (18,2%) afy duże Suttona. Ponadto, u 3 osób (27,3%) stwierdzono małą częstość nawrotów RAS (grupa RAS-1), u 7 osób (63,3%) średnią częstość nawrotów (grupa RAS-2), a u 1 osoby (9,1%) dużą częstość nawrotów (grupa RAS-3). U 1 osoby (9,1%) obserwowano więcej niż 3 afy w trakcie jednego epizodu choroby (grupa RAS-b), a u pozostałych 10 osób (90,9%) do 3 aft (grupa RAS-a).

Obie osoby ze stwierdzonym w trakcie badania MaRAS (charakteryzujący się cięższym przebiegiem niż MiRAS) przyjmowały  $\beta$ -blokery. Osoba, u której stwierdzono afte duże, dużą częstość nawrotów RAS (grupa RAS-3), a także więcej niż 3 afte w trakcie jednego nawrotu (RAS-a) także przyjmowała lek z tej grupy.

#### 4.2.2. Występowanie niedokrwistości w grupie z RAS i kontrolnej

Częstość występowania niedokrwistości w grupach RAS i K z uwzględnieniem płci przedstawia Rycina 19. W Tabeli XII przedstawiono charakterystykę grupy osób z RAS i niedokrwistością.



Rycina 19. Częstość występowania niedokrwistości w grupach RAS i K z uwzględnieniem płci.

Tabela XII. Charakterystyka grupy osób z RAS i niedokrwistością.

lp	płeć	wiek	stopień niedokrwistości	RBC	Hct	MCV	MCH	Fe	witamina B <sub>12</sub>	typ kliniczny RAS	częstość nawrotów RAS	liczba wykwitów /nawrót
1	k	37	łagodny	↓	↓	N	N	↓	N	MiRAS	RAS-2	RAS-a
2	k	26	łagodny	N	N	↓	↓	↓	N	MiRAS	RAS-1	RAS-a
3	m	32	łagodny	N	N	N	N	↓	N	MaRAS	RAS-1	RAS-a
4	m	66	łagodny	↓	↓	N	N	N	N	MiRAS	RAS-2	RAS-a
5	m	68	łagodny	↓	↓	↑	↑	N	↓	MiRAS	RAS-2	RAS-a
6	m	36	łagodny	N	N	N	N	N	N	MiRAS	RAS-1	RAS-a
7	m	32	ciężki	↓	↓	↑	↑	↑	↓	MiRAS	RAS-3	RAS-b

Objaśnienie: MiRAS – afty małe  
 MaRAS – afty duże  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RBC – ilość krwinek czerwonych  
 Hct – hematokryt  
 MCV – średnia objętość krwinki czerwonej  
 MCH – średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej  
 k - kobieta  
 m – mężczyzna  
 N – wartość w granicach przyjętej normy  
 ↓ – wartość poniżej przyjętej normy  
 ↑ – wartość powyżej przyjętej normy

Niedokrwistość stwierdzono u 7 osób (8,97%) z grupy badanej RAS, z czego 71,43% stanowili mężczyźni (5 osób), a 28,57% kobiety (2 osoby). W grupie kontrolnej stwierdzono niedokrwistość tylko u 1 osoby płci żeńskiej (1,39%). Stwierdzono statystycznie znamiennej różnicę w występowaniu niedokrwistości pomiędzy grupami badaną i kontrolną ( $p=0,0418$ ).

Wśród osób z RAS niedokrwistość mikrocytarną niedobarwliwą ( $\downarrow$  MCV,  $\downarrow$  MCH), przebiegającą z obniżonym stężeniem Fe w surowicy stwierdzono u 1 osoby (14,29%).

Niedokrwistość makrocytarna nadbarwliwa ( $\uparrow$  MCV,  $\uparrow$  MCH) przebiegająca z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub> w surowicy występowała u 2 osób (28,57%). U pozostałych 4 osób (57,14%) stwierdzono niedokrwistość normocytową normobarwliwą, u 2 osób przebiegającą ponadto z obniżonym stężeniem Fe w surowicy. U większości osób obserwowano niedokrwistość łagodną (6 osób, 85,71%), a u 1 osoby (14,29%) niedokrwistość ciężkiego stopnia.

#### 4.2.3 Stężenie żelaza w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej

Tabela XIII przedstawia częstość występowania prawidłowego, obniżonego oraz podwyższonego stężenia żelaza w surowicy krwi w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela XIII. Częstość występowania prawidłowego, obniżonego i podwyższonego stężenia żelaza w surowicy w grupach RAS i K.

Grupa	norma Fe		↓Fe		↑Fe	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Grupa badana - RAS	58	74,36	19	24,36	1	1,28
Grupa kontrolna - K	65	90,28	6	8,33	1	1,39

n – liczba osób w danej grupie

↓Fe – obniżone stężenie żelaza

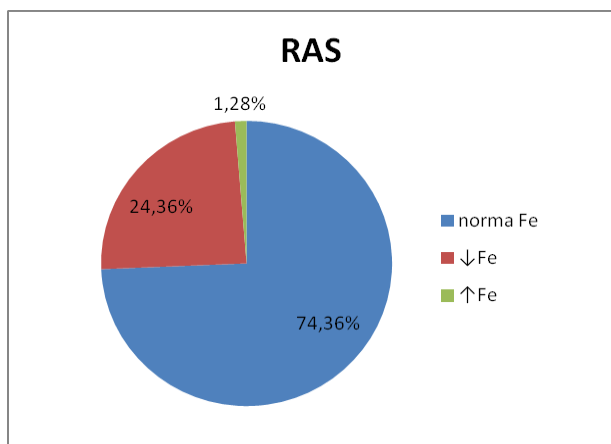
↑Fe – podwyższone stężenie żelaza

norma Fe – prawidłowe stężenie żelaza

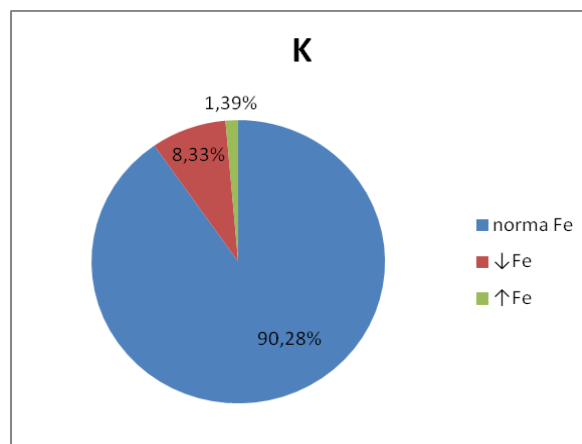
- różnica istotna statystycznie

Prawidłowe stężenie żelaza w surowicy występowało u 58 osób (74,36%) z grupy RAS oraz u 65 osób (90,28%) z grupy K. Obniżone stężenie żelaza obserwowano u 19 osób (24,36%) z grupy badanej i u 6 osób (8,33%) z grupy kontrolnej, natomiast podwyższone stężenie żelaza w surowicy w każdej z grup występowało u 1 osoby (odpowiednio 1,28% i 1,39%). Prawidłowe stężenie Fe w surowicy występowało istotnie rzadziej, a obniżone stężenie Fe istotnie częściej w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio:  $p=0,0114$  oraz  $p=0,0081$ ).

Rozkład występowania prawidłowego, obniżonego oraz podwyższonego stężenia Fe zobrazowano także na Rycinach 20 i 21.



Rycina 20. Występowanie prawidłowego (norma Fe), obniżonego (↓Fe) i podwyższonego (↑Fe) stężenia Fe w grupie RAS.



Rycina 21. Występowanie prawidłowego (norma Fe), obniżonego (↓Fe) i podwyższonego (↑Fe) stężenia Fe w grupie K.

W Tabeli XIV przedstawiono średnie stężenie Fe w surowicy w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XIV. Średnie stężenie Fe w surowicy w grupach RAS i K.

Grupa	n	Średnia [µg/dL]	Minimum [µg/dL]	Maksimum [µg/dL]	SD [µg/dL]	p testu
Badana - RAS	78	87,04	20,1	264,6	41,69	0,0024
Kontrolna - K	72	104,95	19,9	201,2	36,81	

Objaśnienie:   - różnica istotna statystycznie  
n – liczba osób w danej grupie

Zarówno w grupie badanej jak i kontrolnej średnie stężenie Fe w surowicy znajdowało się w granicach przyjętej normy i wynosiło odpowiednio  $87,04 \pm 41,69 \mu\text{g/dL}$  ( $20,1 - 264,6 \mu\text{g/dL}$ ) oraz  $104,95 \pm 36,81 \mu\text{g/dL}$  ( $19,9 - 201,2 \mu\text{g/dL}$ ). Wykazano istotną statystycznie różnicę w stężeniu Fe w surowicy pomiędzy grupami RAS i K ( $p=0,0024$ ).

W Tabeli XV przedstawiono średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy w zależności od wieku i płci w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XV. Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy w zależności od wieku i płci w grupach badanej (RAS) i kontrolnej (K).

Grupa	n	Średnia [µg/dL]	Minimum [µg/dL]	Maksimum [µg/dL]	SD [µg/dL]	p testu	↓ Fe		p testu	
							n	%		
RAS	1-17 lat	7	71,24	50,9	92,3	15,37	0,3195	2	28,57	0,4853
	18-49 lat	56	86,63	20,1	264,6	45,41		16	28,57	
	≥ 50 lat	15	95,95	37,9	175,0	33,86		1	6,67	
	mężczyźni	31	100,52	20,9	264,6	44,94	0,0204	4	12,90	0,0556
	kobiety	47	78,15	20,1	161,6	37,27		15	31,91	
K	1-17 lat	2	72,60	63,1	82,1	13,44	0,3455	0	0,00	0,7283
	18-49 lat	57	104,00	19,9	201,2	38,56		6	10,53	
	≥ 50 lat	13	114,09	78,0	193,0	28,19		0	0,00	
	mężczyźni	20	111,53	63,1	193,0	30,13	0,3264	6	11,54	0,2251
	kobiety	52	102,43	19,9	201,2	39,05		0	0,00	

n – liczba osób z obniżonym stężeniem Fe

% - procent osób z danej grupy wiekowej lub danej płci z obniżonym stężeniem Fe

↓ Fe – obniżone stężenie żelaza w surowicy

  - różnica statystycznie istotna

Średnie stężenie Fe w surowicy było istotnie niższe u kobiet z grupy RAS niż u mężczyzn ( $p=0,0204$ ) i wynosiło odpowiednio  $78,15 \mu\text{g/dL}$  oraz  $100,52 \mu\text{g/dL}$ . Średnie stężenie Fe w surowicy nie różniło się istotnie w poszczególnych grupach wiekowych (1-17 lat, 18-49 lat,  $\geq 50$  lat) w grupie RAS i K, a także w zależności od płci w grupie K. Częstość występowania obniżonego stężenia Fe nie różniła się statystycznie w zależności

od płci lub wieku zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej.

W Tabeli XVI przedstawiono średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy w zależności od typu RAS.

Tabela XVI. Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w zależności od typu RAS.

Typ RAS	n	Fe [µg/dL]	SD [µg/dL]	Zakres wartości [µg/dL]	p testu	↓ Fe		p testu
						n	%	
<b>MiRAS</b>	60	90,9	42,65	23,10 - 264,60	0,1283	14	23,33	0,6997
<b>MaRAS+HeRAS</b>	18	74,19	36,49	20,10 - 161,60		5	27,78	
<b>RAS-1</b>	26	72,17	33,6	20,90 - 149,60	0,0247	10	38,46	0,1262
<b>RAS-2</b>	32	97,38	37,27	20,10-175,00		5	15,63	
<b>RAS-3</b>	20	89,83	52,92	24,60 - 264,60		4	20	
<b>RAS-a</b>	63	84,32	38,14	20,10 - 175,00	0,466	18	28,57	0,0762
<b>RAS-b</b>	15	98,46	54,25	27,40 - 264,60		1	6,67	

Objaśnienie: MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 - różnica statystycznie istotna  
 n – liczba osób z danym typem RAS, u których występuje obniżone stężenie Fe  
 % - procent osób z danym typem RAS, u których występuje obniżone stężenie Fe  
 ↓ Fe – obniżone stężenie żelaza

Średnie stężenie Fe w surowicy było niższe u osób z aftami małymi niż u osób z aftami dużymi lub opryszczkopodobnymi i wynosiło odpowiednio 90,90 µg/dL oraz 74,19 µg/dL. Nie była to jednak różnica statystycznie znamiennej ( $p=0,1283$ ). Nie obserwowano również różnicy statystycznie istotnej pomiędzy osobami z MiRAS a MaRAS+HeRAS w częstości występowania obniżonego stężenia Fe ( $p=0,6997$ ), które stwierdzono u odpowiednio 14 osób (23,33%) i 5 osób (27,78%).

Stwierdzono statystyczną zależność pomiędzy częstością nawrotów RAS a stężeniem Fe w surowicy ( $p=0,0247$ ). Różnica ta istniała między grupami RAS-1, w której stężenie Fe w surowicy wynosiło 72,17 µg/dL, a grupą RAS-2, gdzie wyniosło 97,38 µg/dL. W grupie RAS-3 poziom Fe w surowicy wyniósł 89,83 µg/dL.

Średnie stężenie Fe w surowicy było wyższe w grupie osób z powyżej 3 aftami w trakcie nawrotu (grupa RAS-b) niż w przypadku osób o mniejszej ilości aft (grupa RAS-a) i wynosiło odpowiednio 98,46 µg/dL oraz 84,32 µg/dL. Nie była to jednak różnica statystycznie istotna ( $p=0,466$ ). Nie wykazano również statystycznie znamiennej różnicy w częstości występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy a ilością wykwitów w trakcie

jednego nawrotu ( $p=0,0762$ ), który występował u 18 osób (28,57%) w grupie RAS-a oraz u 1 osoby (6,67%) w grupie RAS-b.



#### 4.2.4 Stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej

Tabela XVII przedstawia częstość występowania prawidłowego, obniżonego i podwyższonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy u osób z grupy badanej i kontrolnej.

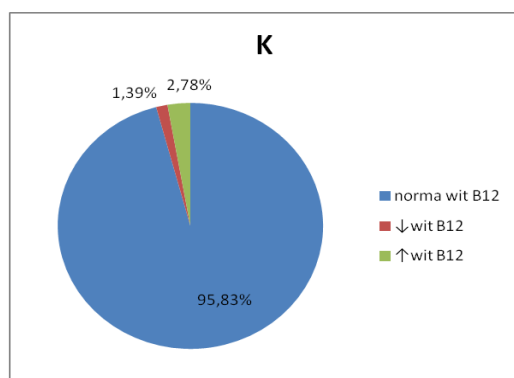
Tabela XVII. Częstość występowania prawidłowego, obniżonego i podwyższonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi w grupach RAS i K.

Grupa	norma wit B <sub>12</sub>		↓wit B <sub>12</sub>		↑wit B <sub>12</sub>	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Badana - RAS	68	87,18	7	8,97	3	3,85
Kontrolna - K	69	95,83	1	1,39	2	2,78

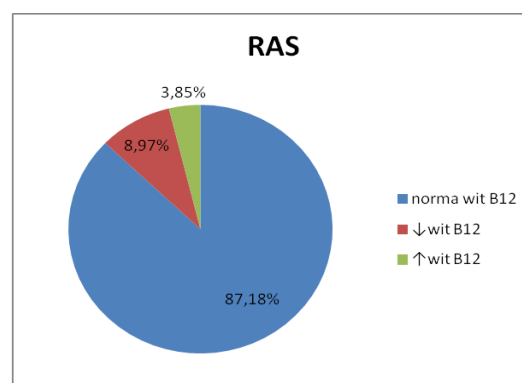
Objaśnienie:   - różnica istotna statystycznie  
n – liczba osób w danej grupie  
↓wit B<sub>12</sub> – obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub>  
↑wit B<sub>12</sub> – podwyższone stężenie witaminy B<sub>12</sub>  
norma wit B<sub>12</sub> – prawidłowe stężenie witaminy B<sub>12</sub>

Prawidłowe stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy występowało u 68 osób (87,18%) z grupy RAS oraz u 69 osób (95,83%) z grupy K. Obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> obserwowano u 7 osób (8,97%) z grupy badanej i u 1 osoby (1,39%) z grupy kontrolnej, natomiast podwyższone stężenie witaminy B<sub>12</sub> odpowiednio u 3 osób (3,85%) oraz 2 osób (2,78%). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> między grupą RAS i K (p=0,0388).

Rozkład występowania prawidłowego, obniżonego oraz podwyższonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w obu grupach zobrazowano także na Rycinach 22 i 23.



Rycina 22. Występowanie prawidłowego (norma B<sub>12</sub>), obniżonego (↓wit B<sub>12</sub>) i podwyższonego (↑B<sub>12</sub>) stężenia witaminy B<sub>12</sub> w grupie kontrolnej (K).



Rycina 23. Występowanie prawidłowego (norma B<sub>12</sub>), obniżonego (↓wit B<sub>12</sub>) i podwyższonego (↑B<sub>12</sub>) stężenia witaminy B<sub>12</sub> w grupie z RAS.

W Tabeli XVIII przedstawiono średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XVIII. Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w grupach osób z RAS i kontrolnej.

Grupa	n	Średnia [pg/ml]	Minimum [pg/ml]	Maksimum [pg/ml]	SD [pg/ml]	p testu
Badana - RAS	78	398,59	52,29	2000,00	245,92	0,4351
Kontrolna - K	72	401,76	133,3	1080,00	158,97	

Objaśnienie: n – liczba osób w danej grupie

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy znajdowało się w granicach przyjętej normy i wynosiło odpowiednio 398,59 ± 245,92 pg/ml (52,29 – 2000,00 pg/ml) oraz 401,76 ± 158,97 pg/ml (133,3 – 1080,0 pg/ml). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> między grupami RAS i K (p=0,4351).

W Tabeli XIX przedstawiono średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w zależności od wieku i płci w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XIX. Średnie stężenie i częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w zależności od wieku i płci w grupach z RAS i kontrolnej.

Grupa	n	Średnia [µg/dL]	Minimum [µg/dL]	Maksimum [µg/dL]	SD [µg/dL]	p testu	↓ wit B <sub>12</sub>		p testu	
							n	%		
RAS	1-17 lat	7	644,54	314,2	949,7	213,65	0,0061	0	0,00	0,0003
	18-49 lat	56	358,89	52,29	650,9	129,06		3	5,36	
	≥ 50 lat	15	432,03	54,81	2000	458,13		4	26,67	
	mężczyźni	31	413,44	52,29	823,6	171,24	0,0844	3	9,68	0,9608
	kobiety	47	388,8	54,81	2000	286,12		4	8,51	
K	1-17 lat	2	706,05	462,6	949,5	344,29	0,7882	0	0,00	0,7256
	18-49 lat	57	397,77	133,3	1080	158,41		1	1,39	
	≥ 50 lat	13	372,41	268,6	488,9	78,02		0	0,00	
	mężczyźni	20	417,86	214,6	949,5	166,92	0,7316	1	1,92	0,6444
	kobiety	52	395,56	133,3	1080	157,03		0	0,00	

Objaśnienie:

■ różnica statystycznie istotna

↓ wit B<sub>12</sub> – obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub>

n – liczba osób w danej grupie z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub>

%-procent osób z danej grupy wiekowej lub płci z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub>

Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy nie różniło się istotnie u kobiet i u mężczyzn z grupy RAS (p=0,0844) i wynosiło odpowiednio 388,8 pg/ml oraz 413,44 pg/ml. Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w osoczu osób z grupy RAS różniło się natomiast istotnie w poszczególnych grupach wiekowych i było istotnie wyższe w grupie

wiekowej 1-17 lat niż w grupach 18-49 lat i w grupie  $\geq 50$  lat. Wynosiło ono odpowiednio 644,54 pg/ml, 358,89 pg/ml oraz 388,8 pg/ml. Stwierdzono także zależność pomiędzy częstością występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> a wiekiem. Występowało ono istotnie częściej w grupie wiekowej  $\geq 50$  lat niż u osób młodszych ( $p=0,0003$ ).

W grupie kontrolnej nie stwierdzono różnic statystycznie znamiennej w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> w zależności od wieku i płci ( $p=0,7256$  oraz  $p=0,6444$ ), chociaż średnie stężenie tej witaminy było najwyższe w grupie wiekowej 1-17 lat.

W Tabeli XX przedstawiono średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w zależności od typu RAS.

Tabela XX. Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w zależności od typu RAS.

Typ RAS	n	wit B <sub>12</sub> [pg/ml]	SD [pg/ml]	zakres wartości [pg/ml]	p testu	↓ wit B <sub>12</sub>		p testu
						n	%	
<b>MiRAS</b>	60	406,8	255,25	52,29 - 2000,00	0,4691	4	6,67	0,193
<b>MaRAS+HeRAS</b>	18	371,23	216,3	54,81 - 949,70		3	16,67	
<b>RAS-1</b>	26	371,9	173,85	54,81 - 949,70	0,7459	2	7,69	0,9951
<b>RAS-2</b>	32	411,4	317,87	101,70 - 2000,00		3	9,38	
<b>RAS-3</b>	20	412,81	197,5	52,29 - 823,60		2	10	
<b>RAS-a</b>	63	417,1	256	101,70 - 2000,00	0,1851	4	6,35	0,0965
<b>RAS-b</b>	15	320,89	185,42	52,29 - 675,40		3	20	

Objaśnienie: MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 ↓ wit B<sub>12</sub> – obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub>  
 n – liczba osób w danej grupie z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub>  
 % – procent osób z danym typem RAS z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub>

Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w osoczu było nieznacznie wyższe w grupie MiRAS niż w grupie MaRAS+HeRAS i wynosiło odpowiednio 406,8 pg/ml oraz 371,23 pg/ml. Nie była to jednak różnica statystycznie istotna ( $p=0,4691$ ). Nie stwierdzono również statystycznej zależności między częstością występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy a typem klinicznym RAS, chociaż w grupie MaRAS+HeRAS występował u 16,67%, a w grupie MiRAS u 6,67% osób ( $p=0,193$ ).

Nie obserwowano różnic statystycznie istotnych w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> w surowicy oraz częstości występowania jej obniżonego stężenia w grupach o różnej częstości nawrotów RAS ( $p=0,7459$  oraz  $p=0,9951$ ).

Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> w grupie RAS-b było nieznacznie niższe niż w grupie RAS-a i wynosiło odpowiednio 320,89 pg/ml oraz 417,10 pg/ml, nie stwierdzono jednak statystycznej różnicy pomiędzy tymi grupami (p=0,1851). Nie obserwowano także statystycznie częstszego występowania niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, który występował u 20% osób w grupie RAS-b i u 6,35% osób w grupie RAS-a (p=0,0965).

#### 4.2.5 Stężenie witaminy D w surowicy krwi w grupie z RAS i kontrolnej

Tabela XXI przedstawia częstość występowania prawidłowego i niewystarczającego stężenia oraz niedoboru witaminy D w surowicy krwi. Nadmiar witaminy D nie występował u żadnej z osób z grup RAS i K.

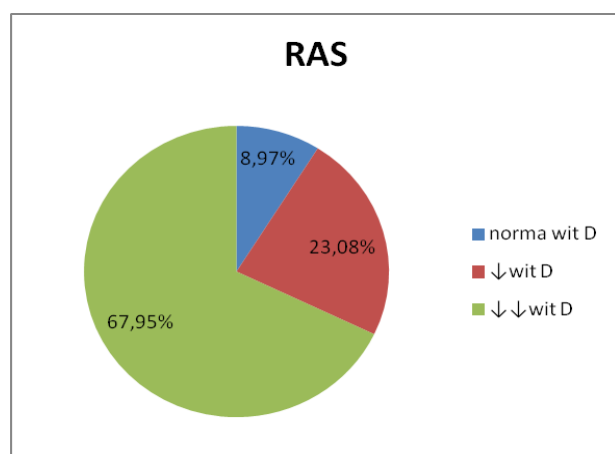
Tabela XXI. Częstość występowania prawidłowego i niewystarczającego stężenia oraz niedoboru witaminy D w grupie osób z RAS i kontrolnej.

Grupa	norma wit D		↓wit D		↓↓wit D	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Badana -RAS	7	8,97	18	23,03	53	67,95
Kontrolna - K	10	13,89	19	26,39	43	59,72

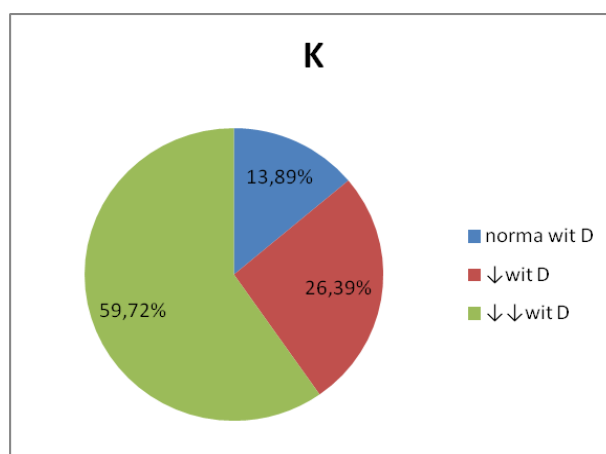
Objaśnienie: ↓wit D – stan niewystarczającego zaopatrzenia w witaminę D  
 ↓↓wit D – niedobór witaminy D  
 n – liczba osób w danej grupie

Prawidłowe stężenie witaminy D występowało zaledwie u 7 osób (8,97%) w grupie RAS oraz u 10 osób (13,89%) w grupie K. Niewystarczające stężenie witaminy D występowało u 18 osób (23,03%) w grupie RAS oraz u 19 osób (26,39%) w grupie K. Niedobór witaminy D stwierdzono u odpowiednio 53 osób (67,95%) i 43 osób (59,72%) w grupach RAS i K. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w częstości występowania poszczególnych poziomów zaopatrzenia w witaminę D w grupach RAS i K ( $p=0,5066$ ).

Występowanie prawidłowego i niewystarczającego stężenia oraz niedoboru witaminy D zobrazowano także na Rycinach 24 i 25.



Rycina 24. Występowanie prawidłowego (norma wit D) i niewystarczającego stężenia witaminy D (↓wit D) oraz jej niedoboru (↓↓wit D) w grupie z RAS.



Rycina 25. Występowanie prawidłowego (norma wit D) i niewystarczającego stężenia witaminy D (↓wit D) oraz jej niedoboru (↓↓wit D) w grupie kontrolnej.

W Tabeli XXII przedstawiono średnie stężenie witaminy D w surowicy krwi w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XXII. Średnie stężenie witaminy D w surowicy w grupach osób z RAS i kontrolnej K.

Grupa	n	Średnia [ng/ml]	Minimum [ng/ml]	Maksimum [ng/ml]	SD [ng/ml]	p testu
RAS	78	17,32	3,00	46,38	8,99	0,2229
K	72	19,51	3,35	60,91	10,78	

Objaśnienie: n – liczba osób w danej grupie

Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej średnie stężenie witaminy D w surowicy było niskie i wynosiło odpowiednio 17,32 ng/ml oraz 19,51 ng/ml, co odpowiada niedoborowi tej witaminy. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy stężeniem witaminy D a grupami RAS i K ( $p=0,2229$ ).

W Tabeli XXIII przedstawiono średnie stężenie witaminy D oraz występowanie poszczególnych poziomów zaopatrzenia w witaminę D w zależności od wieku i płci w grupach badanej i kontrolnej.

Tabela XXIII. Średnie stężenie oraz występowanie niedoboru, niewystarczającego i prawidłowego stężenia witaminy D w zależności od wieku i płci w grupach z RAS i kontrolnej K.

Grupa	n	Średnia [ng/ml]	Min. [ng/ml]	Maks. [ng/ml]	SD [ng/ml]	p testu	↓ wit D		↓↓ wit D		norma wit D	
							n	%	n	%	n	%
RAS	1-17 lat	7	15,54	9,03	23,16	4,54	1	14,29	6	85,71	0	0,00
	18-49 lat	56	16,52	3	37,88	8	15	26,79	37	66,07	4	7,14
	≥ 50 lat	15	21,14	8,27	46,38	12,83	2	13,33	10	66,67	3	20,00
	♂	31	15,55	5,2	45,82	8,66	4	12,90	24	77,42	3	9,68
	♀	47	18,49	3	46,38	9,1	14	29,79	29	61,70	4	8,51
K	1-17 lat	2	33,27	20,31	46,22	18,32	1	50,00	0	0,00	1	50,00
	18-49 lat	57	18,88	3,35	60,91	10,52	16	28,70	35	61,40	6	9,90
	≥ 50 lat	13	20,12	5,51	34,83	10,46	3	15,38	8	61,54	2	23,08
	♂	20	18,94	3,35	46,22	10,16	5	25,00	12	60,00	3	15,00
	♀	52	19,72	4,18	60,91	11,1	14	26,92	31	59,62	7	13,46

Objaśnienie:

n – liczba osób w danej grupie

% - procent osób z danej grupy wiekowej lub danej płci

↓ wit D – niewystarczający poziom witaminy D

↓↓ wit D – niedobór witaminy D

Norma wit D – prawidłowy poziom witaminy D

Średni poziom witaminy D nie różnił się statystycznie w grupach wiekowych 1-17 lat, 18-49 lat oraz ≥ 50 lat zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono

również zależności statystycznej między stężeniem witaminy D u obu płci w grupach badanej i kontrolnej.

W Tabeli XXIV przedstawiono średnie stężenie oraz występowanie poszczególnych poziomów zapatrzenia w witaminę D w zależności od typu RAS.

Tabela XXIV. Średnie stężenie oraz występowanie poszczególnych poziomów zaopatrzenia w witaminę D w zależności od typu RAS.

Typ RAS	n	wit D [ng/ml]	SD [ng/ml]	zakres wartości [ng/ml]	p testu	↓ wit D		↓↓ wit D		norma wit D		p testu
						n	%	n	%	n	%	
<b>MiRAS</b>	60	18,35	9,5	3,00 - 46,38	0,0648	15	25	38	63,3	7	11,67	0,418
<b>MaRAS+HeRAS</b>	18	13,88	6,04	5,68 - 26,53		3	16,67	15	83,3	0	0,00	
<b>RAS-1</b>	26	16,37	8,68	6,53 - 38,70	0,0513	4	15,38	20	76,9	2	7,69	0,0546
<b>RAS-2</b>	32	20,03	9,91	3,00 - 46,38		11	34,38	17	53,1	4	12,50	
<b>RAS-3</b>	20	14,21	6,65	5,22 - 30,00		3	15	16	80	1	5,00	
<b>RAS-a</b>	63	17,6	9,31	3,00 - 46,38	0,6513	14	22,22	43	68,3	6	9,52	0,8966
<b>RAS-b</b>	15	16,15	7,65	7,35 - 30,00		4	26,67	10	66,7	1	6,67	

Objaśnienie: MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 n – liczba osób w danej grupie z danym stopniem zaopatrzenia w witaminę D  
 % - procent osób z danej grupy płci z danym stopniem zaopatrzenia w witaminę D  
 ↓ wit D – niewystarczający stopień zaopatrzenia organizmu w witaminę D  
 ↓↓ wit D – niedobór witaminy D  
 norma wit D – prawidłowe stężenie witaminy D

Średnie stężenie witaminy D nie różniło się statystycznie w grupach MiRAS i MaRAS+HeRAS i wynosiło odpowiednio 18,35 ng/ml oraz 13,88 ng/ml (p=0,0648).

Nie stwierdzono także istotnej statystycznie różnicy w stężeniu witaminy D w surowicy krwi osób z grup RAS-1, RAS-2 oraz RAS-3, które wynosiły odpowiednio 16,37 ng/ml, 20,03 ng/ml oraz 14,21 ng/ml (p=0,0513).

Średnie stężenie witaminy D było podobne w grupach RAS-a i RAS-b i wynosiło odpowiednio 17,60 ng/ml i 16,15 ng/ml (p=0,6513).

Nie stwierdzono zależności pomiędzy występowaniem stanu niewystarczającego zaopatrzenia w witaminę D, niedoboru lub prawidłowego stężenia witaminy D a poszczególnymi typami RAS.

#### 4.3. WPŁYW RODZINNEGO WYSTĘPOWANIA I PALENIA TYTONIU NA PRZEBIEG NAWRACAJĄCEGO AFTOWEGO ZAPALENIA JAMY USTNEJ (RAS)

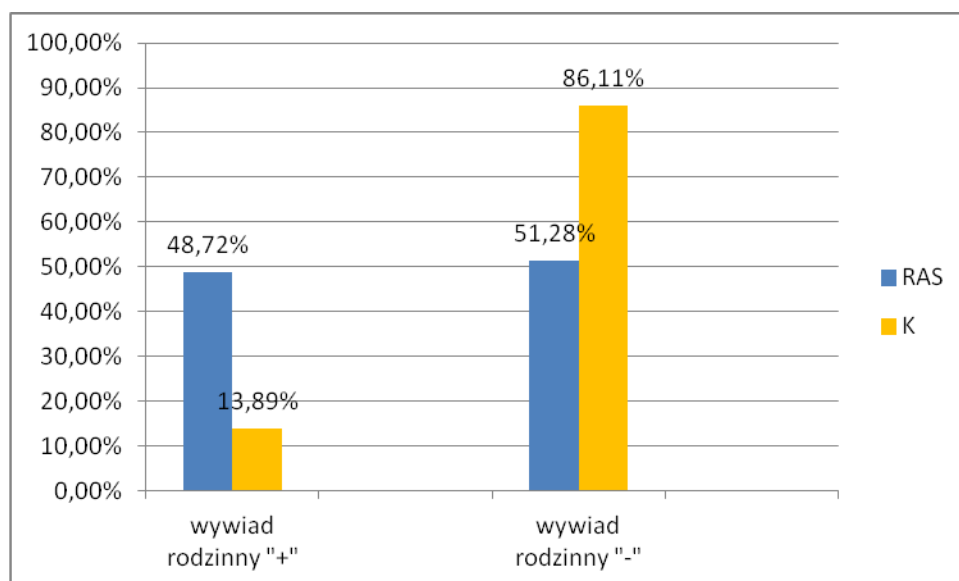
##### 4.3.1. Rodzinne występowanie a przebieg RAS

W Tabeli XXV oraz na Rycinie 26 przedstawiono częstość występowania dodatniego i ujemnego wywiadu rodzinnego w kierunku występowania RAS w grupie badanej i kontrolnej.

Tabela XXV. Wywiad rodzinny w kierunku RAS w grupie badanej (RAS) i kontrolnej (K).

Grupa	wywiad rodzinny "+"		wywiad rodzinny "-"		p testu
	n	%	n	%	
<b>Badana - RAS</b>	38	48,72	40	51,28	0,0001
<b>Kontrolna - K</b>	10	13,89	62	86,11	

Objaśnienie:   - różnica istotna statystycznie  
n – liczba osób w danej grupie



Rycina 26. Wywiad rodzinny w kierunku RAS w grupie badanej (RAS) i kontrolnej (K).

Dodatni wywiad rodzinny (obecność aft u przynajmniej jednego krewnego pierwszego stopnia) występował znacznie częściej w grupie badanej, gdzie podawało go 38 osób (48,72%), niż w grupie kontrolnej, w której było to 10 osób (13,89%) ( $p=0,0001$ ).

W Tabeli XXVI przedstawiono wpływ rodzinnego występowania RAS na typ aft nawracających pojawiający się u danej osoby.



Tabela XXIV. Wywiad rodzinny w kierunku RAS a typ aft nawracających.

Typ RAS	wywiad rodzinny "+"		wywiad rodzinny "-"		p testu
	n	%	n	%	
<b>MiRAS</b>	32	53,33	28	46,67	0,1165
<b>MaRAS+HeRAS</b>	6	33,33	12	66,67	
<b>RAS-1</b>	13	50,00	13	50,00	0,9821
<b>RAS-2</b>	16	50,00	16	50,00	
<b>RAS-3</b>	11	55,00	9	45,00	
<b>RAS-a</b>	34	53,97	29	46,03	0,0572
<b>RAS-b</b>	4	26,67	11	73,33	

Objaśnienie: MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 n – liczba osób w danej grupie  
 % - procent osób z danym typem RAS

Dodatni wywiad rodzinny podawały 32 osoby (53,33%) z grupy osób z aftami małymi MiRAS oraz 6 osób z grupy osób z aftami dużymi lub opryszczkopodobnymi MaRAS+HeRAS. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie.

Nie stwierdzono także znamiennej statystycznie różnicy w częstości rodzinnego występowania RAS w poszczególnych grupach charakteryzujących się różną częstością nawrotów. W grupie o małej częstości nawrotów (RAS-1) dodatni wywiad rodzinny w kierunku RAS podawało 13 osób (50%), w grupie o średnim częstości (RAS-2) 16 osób (50%), a w grupie o dużej częstości nawrotów (RAS-3) 11 osób (55%).

W grupie o małej ilości aft w trakcie nawrotu (RAS-a) rodzinne występowanie RAS podawały 34 osoby (53,97%), a w grupie dużej ilości aft w trakcie nawrotu (RAS-b) 4 osoby (26,67%). Nie była to jednak różnica statystycznie znamienne.

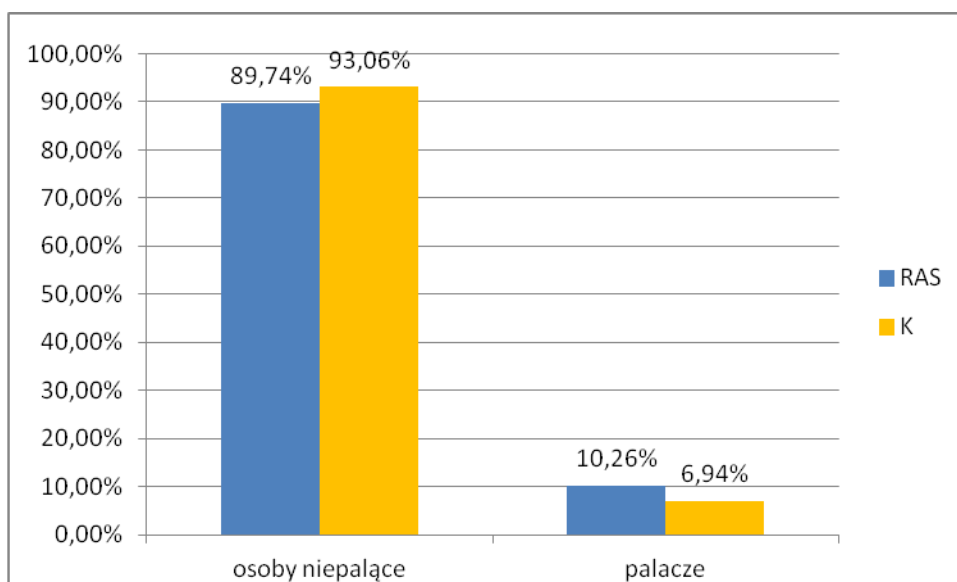
### 4.3.2. Palenie tytoniu a przebieg RAS

W Tabeli XXVII oraz na Rycinie 27 przedstawiono częstość palenia papierosów przez osoby z grupy badanej (RAS) i grupy kontrolnej (K).

Tabela XXVII. Częstość palenia tytoniu przez osoby z grupy badanej RAS i grupy kontrolnej K.

Grupa	Osoby niepalące		Osoby palące		p testu
	n	%	n	%	
Badana -RAS	70	89,74	8	10,26	0,5577
Kontrolna - K	67	93,06	5	6,94	

Objaśnienie: n - liczba osób w danej grupie



Rycina 27. Częstość palenia tytoniu przez osoby z grupy badanej RAS i grupy kontrolnej K.

W grupie badanej 70 osób (89,74%) nie paliło tytoniu, a 8 osób (10,26%) paliło, natomiast w grupie kontrolnej nałogu tego nie podawało 67 osób (93,06%), a paliło tytoń 5 osób (6,94%). Nie stwierdzono zależności statystycznej pomiędzy paleniem tytoniu a wystąpieniem RAS ( $p=0,5577$ ).

W Tabeli XXVIII przedstawiono wpływ nałogu palenia tytoniu na występowanie poszczególnych typów RAS.

Tabela XXVIII. Nałóg palenia tytoniu a występowanie poszczególnych typów RAS.

Typ RAS	palacze		osoby niepalące		p testu
	n	%	n	%	
<b>MiRAS</b>	7	11,67	53	88,33	0,4535
<b>MaRAS+HeRAS</b>	1	5,56	17	94,44	
<b>RAS-1</b>	6	23,08	20	76,92	0,0236
<b>RAS-2</b>	2	6,25	30	93,75	
<b>RAS-3</b>	0	0,00	20	100,00	
<b>RAS-a</b>	8	12,70	55	87,30	0,3417
<b>RAS-b</b>	0	0,00	15	100,00	

Objaśnienie: MiRAS – grupa z aftami małymi  
 MaRAS+HeRAS – grupa z aftami dużymi i opryszczkopodobnymi  
 RAS-1 – grupa o małej częstości nawrotów RAS  
 RAS-2 – grupa o średniej częstości nawrotów RAS  
 RAS-3 – grupa o dużej częstości nawrotów RAS  
 RAS-a – grupa z małą ilością aft w trakcie nawrotu  
 RAS-b – grupa z dużą ilością aft w trakcie nawrotu  
 - różnica statystycznie istotna  
 n – liczba osób w danej grupie  
 % - procent osób z danym typem RAS

Nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej pomiędzy występowanie nałogu palenia tytoniu a grupami MiRAS i MaRAS+HeRAS ( $p=0,4535$ ) oraz pomiędzy grupami RAS-a i RAS-b ( $p=0,3417$ ).

Obserwowano zależność statystyczną między paleniem papierosów a częstością nawrotów RAS ( $p=0,0236$ ). Im mniejsza była częstość nawrotów RAS, tym większy był odsetek osób palących tytoń. W grupie RAS-3 o dużej częstości nawrotów żadna z badanych osób nie paliła, w grupie RAS-2 o średniej częstotliwości nawrotów 2 osoby paliły (6,25%), natomiast w grupie RAS-1 o małej częstotliwości nawrotów paliło tytoń 6 osób (23,08%).

## 5. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej jest jedną z częściej występujących chorób błony śluzowej jamy ustnej. Etiologia tego schorzenia nie została do tej pory wyjaśniona. W świetle wielu badań przeprowadzonych w ostatnich latach wydaje się, że zaburzenia immunologiczne odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie RAS. Postulowano jednak wiele potencjalnych czynników wyzwalających i modyfikujących przebieg tej choroby, wśród nich niektóre choroby ogólnoustrojowe, niedobory pokarmowe, urazy, przyjmowane leki czy stres [81, 88, 93, 143].

W badaniach własnych podjęto próbę oceny występowania RAS w aspekcie chorób ogólnoustrojowych oraz stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D jako potencjalnych czynników wyzwalających lub modyfikujących przebieg tego schorzenia błony śluzowej jamy ustnej. Poza uwzględnieniem występujących zdiagnozowanych chorób ogólnoustrojowych, u badanych osób wykonano także analizę badań dodatkowych (morfologia krwi obwodowej, ocena stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D). Uwzględniono także dane dotyczące rodzinnego występowania RAS i występowanie nałogu palenia tytoniu oraz dokonano analizy porównawczej stanu błony śluzowej jamy ustnej, uzębienia oraz higieny jamy ustnej u osób z RAS i z grupy kontrolnej.

W przeprowadzonym badaniu większość pacjentów zgłaszających się z RAS stanowiły kobiety (60,26%). RAS dotyczyło najczęściej osób w wieku 20-29 lat (39,74%) oraz w wieku 30-39 lat (19,23%). Liczebność osób w kolejnych dekadach życia stopniowo zmniejszała się, osoby po 40 roku życia stanowiły łącznie 30,77% badanych. Obserwacje dotyczące wieku i płci pacjentów z RAS potwierdzają wcześniejsze doniesienia literaturowe [39, 72, 88, 128].

W badaniu własnym najczęstszym typem aft w badanej grupie były afity małe (76,92% osób), następnie afity duże (19,23%) i afity opryszczkopodobne (3,85%). U wszystkich osób afity pojawiały się na błonie śluzowej nierogowaciejącej, co potwierdziło wcześniejsze obserwacje innych autorów [19, 157].

Nie wykazano różnic w częstości występowania innych niż RAS zmian na błonie śluzowej jamy ustnej w grupie badanej i kontrolnej, w tym zmian potencjalnie związanych z obecnością niedoborów żelaza, witaminy B<sub>12</sub> lub niedokrwistością. Język atroficzny występował nieznacznie częściej w grupie kontrolnej niż badanej, choć nie była to różnica statystycznie znamienne (4,17% wobec 2,56%). Zapalenie kątów warg występowało tylko w grupie badanej, jednak u zaledwie 1 osoby (1,28%). Wydaje się więc, że żadna z tych

potencjalnie wskaźnikowych dla tych niedoborów hematologicznych zmian patologicznych nie jest indykatorem występowania RAS.

Intensywność próchnicy była większa w grupie osób z RAS niż kontrolnej. Liczba PUWz, a także liczba P (zębów z aktywnym procesem próchnicowym) była istotnie wyższa w grupie osób z RAS niż w grupie kontrolnej. Wynosiły one średnio 14,58 i 1,17 u osób z aftami oraz 11,19 i 0,81 w grupie osób zdrowych. Higiena w obu grupach była dość dobra, choć w grupie kontrolnej wskaźnik Plaque Index był istotnie niższy. Korelowało to z lepszym w tej grupie stanem dziąseł (Gingival Index - GI – wynosił odpowiednio 0,89 oraz 0,64). Prawdopodobne wydaje się więc, że bolesność odczuwana podczas nawrotu RAS oraz skłonność do pojawiania się wykwitów pod wpływem urazów, nawet tak niewielkich jak podczas szczotkowania, może utrudniać prawidłową higienę jamy ustnej u osób z RAS, a tym samym wpływać negatywnie na stan zębów i przyzębia.

Na podstawie badania podmiotowego stwierdzono **częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u osób z RAS** niż u osób z grupy kontrolnej. Występowało ono u 14,1% pacjentów z grupy badanej i tylko u 4,17% osób bez stwierdzonych aft nawrotowych. Była to grupa niejednorodna, składająca się z 8 kobiet i 3 mężczyzn o średnim wieku 54,5 lat (24-82 lat). Stopień nasilenia RAS u osób z nadciśnieniem tętniczym był zbliżony do tego obserwowanego u ogółu badanych osób z RAS. U 2 osób występowały afty duże, a u 1 osoby duża ilość aft podczas nawrotu oraz duża częstość nawrotów choroby. Pozostałe przypadki dotyczyły aft małych o małej lub średniej częstości nawrotów i małej ilości wykwitów.

W dostępnym piśmiennictwie jak dotychczas nie odnaleziono wyników badań dotyczących występowania nadciśnienia tętniczego u osób z RAS. Istnieją jednak doniesienia na temat występowania RAS indukowanego lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Już w latach siedemdziesiątych XX wieku Seedat opisał przypadek pojawienia się RAS po rozpoczęciu terapii kaptoprilem, podobne obserwacje opisywano także w kolejnych latach. Łączono ponadto pojawianie się wykwitów aftopodobnych ze stosowaniem innych leków z grupy  $\beta$ -blokerów, takich jak labetalol czy alendronat [111, 122, 127]. Opisano także kilkadziesiąt przypadków łączących pojawienie się owrzodzeń aftowych u osób stosujących nikorandil, lek aktywujący ATP-zależne kanały potasowe [32, 43]. Pierwsze doniesienie dotyczące występowania RAS podczas stosowania sartanów opublikował Goffin i wsp., także w ostatnich latach opisywano przypadki takiej zależności w przypadku stosowania m.in. irbesartanu [38, 77]. W opublikowanym przez Boulinguez i wsp. badaniu

kliniczno-kontrolnym potwierdzono jednak tylko zależność pomiędzy przyjmowaniem  $\beta$ -blokerów a występowaniem RAS ( $p=0,002$ ) [12].

W niniejszym badaniu spośród 11 pacjentów chorujących na nadciśnienie po 2 osoby przyjmowały leki z grupy antagonistów angiotensyny II (AT2),  $\beta$ -blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE) oraz sulfonamidy, przy czym 1 osoba stosowała łączoną terapię diuretykiem z grupy sulfonamidów oraz antagonistę receptora AT2. 1 osoba nie stosowała żadnego leczenia, a od 2 osób nie uzyskano informacji o przyjmowanych lekach obniżających ciśnienie tętnicze. Stwierdzono, że osoby stosujące  $\beta$ -blokery wykazywały cięższy przebieg RAS niż pozostałe osoby: prezentowały afty duże Suttona, a jedna osoba także dużą ilość aft i dużą częstość nawrotów. Ze względu na niewielką liczebność grupy osób z RAS oraz niepełne dane dotyczące przyjmowanych leków nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej w celu potwierdzenia lub wykluczenia zależności pomiędzy stosowaniem poszczególnych leków a przebiegiem RAS.

U 45,5% osób z grupy badanej z nadciśnieniem RAS wystąpiło po 40 r.ż., w wieku niecharakterystycznym dla pierwszego pojawienia się aft nawrotowych. Mogłoby to sugerować obecność wykwitów aftopodobnych, indukowanych lekami hipotensyjnymi. U części osób jednakże inne czynniki, takie jak niektóre niedobory pokarmowe, mogły odgrywać rolę w pojawieniu się RAS. U pozostałych osób RAS wystąpiło do 35 r.ż., prawdopodobnie jeszcze przed rozpoczęciem leczenia nadciśnienia tętniczego.

**Do często występujących w grupie badanej chorób ogólnoustrojowych** należały alergie (12,82%), w większości przypadków na sezonowo pylące rośliny, roztocza, ale także niektóre pokarmy. Częstość występowania alergii różnego typu była bardzo zbliżona do grupy kontrolnej (9,72%). Na podstawie niniejszego badania nie można stwierdzić zależności między występowaniem RAS a alergiami. W piśmiennictwie istnieją publikacje rozważające potencjalną rolę alergenów w etiopatogenezie RAS. Sugerowano możliwe wyzwolenie nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej spowodowane krążącymi w ustroju antygenami, co mogłoby prowadzić do wystąpienia RAS. Obserwowano wysoki poziom przeciwciał przeciw antygenom mleka w surowicy osób chorujących na RAS, jednakże podobne wyniki obserwowano również w innych nadżerkowych chorobach błony śluzowej jamy ustnej [148]. Niektórzy autorzy sugerują także alergię na gluten jako potencjalny czynnik modyfikujący RAS ze względu na złagodzenie przebiegu RAS po wykluczeniu glutenu z diety [156]. Inni autorzy jednak nie potwierdzają tej zależności, tłumacząc obserwowaną poprawę efektem placebo [46].

W niniejszym badaniu **nie zaobserwowano częstszego występowania chorób przewodu pokarmowego** w grupie osób z RAS niż w grupie kontrolnej. W grupie bez obecności RAS występowały one u 6,94% osób, a wszystkie przypadki dotyczyły refluksu żołądkowo-przełykowego. W grupie badanej choroby przewodu pokarmowego występowały u 15,38%, jednak różnica między obiema grupami nie była istotna statystycznie. Po 3,85% osób cierpiało na chorobę wrzodową żołądka, zespół jelita drażliwego, refluks żołądkowo-przełykowy oraz celiakię.

Niektóre choroby przewodu pokarmowego są natomiast łączone przez wielu autorów z występowaniem RAS, celiakia jest jedną z częściej wymienianych. Wielokrotnie donoszono o częstszym występowaniu RAS u pacjentów z tym schorzeniem [8, 20, 113]. Postek-Stefańska i wsp. zaobserwowali występowanie aft nawrotowych na podstawie wywiadu u 7,96% dzieci chorych na celiakię przy jednoczesnym braku występowania RAS u dzieci zdrowych z grupy kontrolnej [109]. Nie wszystkie badania jednak potwierdzają tę zależność [126]. Część badań dała bardzo zbliżone do występujących w niniejszym badaniu rezultaty dotyczące występowania celiakii u osób z RAS. Yasar wsp. odnotowali występowanie celiakii u 1,2% osób z RAS (bez istotnych różnic w porównaniu z grupą kontrolną), a Nowak i wsp. u 5% z badanych osób z RAS [91, 161]. Field i wsp. przeprowadzili badanie retrospektywne u 100 pacjentów z RAS w wieku do 16 lat. U zaledwie 1 osoby wyniki biopsji jelita czczego były nieprawidłowe i mogły wskazywać na występowanie celiakii [34]. W związku z kosztownymi procedurami diagnostycznymi w kierunku choroby trzewnej przy niskiej częstości występowania celiakii u osób z RAS rutynowe ich wykonywanie u pacjentów z aftami nawrotowymi wydaje się więc być dyskusyjne.

Opisywano także częste występowanie RAS u osób z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego) [33]. Ślebioda i wsp. stwierdzili częstsze występowanie aft nawracających u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna w porównaniu z osobami zdrowymi (27,1% i 8,6%). Ponadto, większe nasilenie choroby Leśniowskiego-Crohna wiązało się z częstszym występowaniem RAS. Częste występowanie aft (32%) zaobserwowano u osób z *colitis ulcerosa* [145, 146]. RAS (bądź wykwity aftopodobne) mogą poprzedzać wystąpienie nieswoistych zapaleń jelit, współwystępować z nimi, a także służyć za wskaźnik aktywności choroby jelit [118, 146]. Związek pomiędzy chorobami przewodu pokarmowego może też wynikać z upośledzonego wchłaniania niektórych składników pokarmowych, między innymi żelaza, kwasu foliowego

czy witaminy B<sub>12</sub>, co może prowadzić do ich niedoborów. Niedobory te często uważa się za jeden z czynników modyfikujących przebieg RAS [33, 118, 146].

Badanie własne wykazało istotnie **częstsze występowanie niedokrwistości u pacjentów z RAS** niż w grupie kontrolnej. Obserwowano ją u 7 osób (8,97%) z grupy badanej, przy jedynie 1 osobie (1,39%) w grupie kontrolnej. Obecność niedokrwistości może wiązać się z występowaniem obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> lub kwasu foliowego albo żelaza w surowicy krwi. W grupie z RAS jeden przypadek niedokrwistości dotyczył niedokrwistości mikrocytarnej niedobarwliwej przebiegającej z obniżonym stężeniem Fe w surowicy, a dwa przypadki stanowiły osoby z niedokrwistością makrocytarną nadbarwliwą przebiegającą z obniżonym stężeniem witaminy B<sub>12</sub>. U 4 osób stwierdzono niedokrwistość normocytarną normobarwliwą, w tym u jednej osoby przebiegającą z obniżonym stężeniem Fe. U 6 osób obserwowano niedokrwistość łagodną, a u 1 osoby niedokrwistość stopnia ciężkiego. U tej osoby częstość nawrotów RAS i ilość aft w trakcie nawrotu była duża, w przeciwieństwie do osób ze stwierdzoną niedokrwistością łagodną. Należy jednak podkreślić niewielką liczebność grupy osób z RAS i niedokrwistością, uniemożliwiająca przeprowadzenie dokładnej analizy zależności między stopniem zaawansowania niedokrwistości a przebiegiem RAS.

Podobną do obserwowanej w badaniu własnym częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z RAS stwierdzili Burgan i wsp., którzy rozpoznali ją u 14% z badanych 197 osób. W badaniu tym jednak częstość występowania niedokrwistości w grupie kontrolnej osób bez RAS była wyższa niż w przedstawionym badaniu i wynosiła 10,5%, a różnica pomiędzy obiema grupami nie była statystycznie istotna [14]. Zdecydowanie częściej obserwowali niedokrwistość w grupie RAS niż kontrolnej Compilato i wsp. (34,4% oraz 6,9%), choć badanie to było przeprowadzone na mniejszej grupie (odpowiednio 32 i 23 osoby) [22]. Rogers i wsp. stwierdzili jednak niedokrwistość u zaledwie 5,9% osób, a Thongprasom i wsp. oraz Olson i wsp. nie stwierdzili jej u żadnej z badanych osób z RAS, podważając jej wpływ na wystąpienie i przebieg RAS [95, 149]. Nie odnaleziono piśmiennictwa na temat zależności między stopniem niedokrwistości a przebiegiem RAS.

W niniejszym badaniu obniżone stężenie Fe występowało częściej w grupie z RAS (24,36%) niż w grupie kontrolnej (8,33%). Zaobserwowano również istotnie niższe średnie stężenie Fe w surowicy u osób z RAS (87,04 µg/dL wobec 104,95 µg/dL w grupie kontrolnej), jednak w obu grupach mieściło się ono w granicach przyjętej normy. Stwierdzono również częstsze występowanie obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w grupie badanej (8,97% wobec 1,39% w grupie K). Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub>



nie różniło się jednak statystycznie istotnie pomiędzy grupami RAS i K i w obu grupach znajdowało się w granicach przyjętej normy. W opisywanych badaniach własnych znamienne niższy był poziom Fe u kobiet niż u mężczyzn w grupie badanej, co potwierdza inne doniesienia literaturowe [97]. Obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy istotnie częściej u osób po 50 r. ż. niż u osób młodszych, co również potwierdza wcześniejsze obserwacje [162].

Rola niedoborów mogących prowadzić do zaburzeń hematologicznych (m.in. Fe, witamina B<sub>12</sub> i kwas foliowy) w patogenezie aft nawrotowych była przedmiotem badań już w latach 70. XX wieku. Wray i wsp. wykryli niedobór Fe (obniżone stężenie Fe w surowicy połączone z obniżonym TIBC) i/lub obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> u 17,7% osób z RAS (wobec 8,5% w grupie kontrolnej). W kolejnej pracy z poszerzoną do 330 osób grupą badaną było to 14,2%, w tym u 6,97% stwierdzono niedobór Fe, u 1,81% obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> i 2,12% obniżone stężenie kwasu foliowego, a u 3,33% osób mieszane niedobory [157, 158]. Healy i wsp. obserwowali obniżone stężenie ferrytyny i witaminy B<sub>12</sub> aż u łącznie 28,9% z RAS, z czego 96% przypadków dotyczyło niedoboru Fe [44]. Jeszcze wyższy poziom niedoborów hematologicznych u osób z RAS stwierdzili Compilato i wsp. (56,2% wobec jedynie 7% w grupie kontrolnej). Aż u 46,88% występował niedobór żelaza [22]. Statystycznie obniżone stężenie Fe u osób z grupy z RAS w porównaniu z osobami zdrowymi obserwowali Shruthri i wsp., a obniżone stężenie ferrytyny (będącej czułym wskaźnikiem niedoboru żelaza) zauważyli Challacombe i wsp. [18]. Szereg autorów wskazuje na częstsze występowanie jedynie obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> u osób z RAS, bez różnic w częstości występowania obniżonego stężenia Fe [14, 104]. Niektórzy z autorów zaobserwowali bardzo częste występowanie obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> u osób z RAS, Olszewska i wsp. stwierdzili to zaburzenie u aż 29% osób z aftami [96]. Częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w jedynym odnalezionym badaniu przeprowadzonym w polskiej populacji osób z RAS była więc znacznie wyższa niż w badaniu własnym (8,97%).

Jedną z potencjalnych przyczyn wpływu obniżenia stężenia żelaza na występowanie RAS może być zaburzenie funkcji układu odpornościowego spowodowane niedoborem tego pierwiastka. Związek żelaza z układem immunologicznym jest złożony, jednak polega głównie na wpływie na funkcję limfocytów. Zmniejszona dostępność żelaza związanego z transferyną prowadzi do obniżonej proliferacji limfocytów oraz ich dojrzewania [58]. Żelazo jest także konieczne w syntezie cytokin [97]. Zaburzenie odpowiedzi immunologicznej warunkowanej pracą limfocytów, a także zaburzenia w wydzielaniu cytokin

są uważane za jeden z mechanizmów zakłócających funkcję układu odpornościowego, mogący prowadzić do powstawania RAS, o czym wspomniano w podrozdziale 1.4. Nie w pełni zbadano dotychczas potencjalny mechanizm wpływu obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> na występowanie RAS. Sugeruje się, że niedobór kobalaminy może prowadzić do zaburzeń funkcji układu immunologicznego [96]. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> oraz folianów może prowadzić do niestabilności DNA limfocytów, wpływając na ich nieprawidłowe funkcjonowanie [58].

Pomimo licznych doniesień sygnalizujących rolę niedoborów Fe i witaminy B<sub>12</sub> w etiologii RAS pozostają pewne kontrowersje dotyczące tego tematu. Część autorów nie zaobserwowała zależności pomiędzy tymi parametrami u osób z RAS [17, 74, 95, 103, 149]. Część z nich nie zaleca rutynowego badania pacjentów z RAS w kierunku zaburzeń hematologicznych i niedoborów ze względu na wysokie koszty wykonania tych oznaczeń w stosunku do ich niskiej frekwencji. Sugerują także, że niskie stężenie Fe u niektórych osób z RAS może być wynikiem tej choroby, a w zasadzie przewlekłego stanu zapalnego pojawiającego się u osób z aftami. Podobne zależności zaobserwowano w przebiegu innych chorób przewlekłych [61, 149].

Ze względu na rozbieżne wyniki badań innych autorów Navabi i wsp. przeprowadzili meta-analizę uwzględniającą wyniki 24 badań. Potwierdziła ona częstsze występowanie obniżonego stężenia Fe, ferrytyny, witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego, a także hemoglobiny u osób z RAS, co jest zbieżne z wynikami badań własnych [89]. W analizie tej potwierdzono również skuteczność suplementacji żelaza w leczeniu i zapobieganiu RAS.

W opisywanym badaniu własnym nie uwzględniono roli korygowania stężenia witaminy B<sub>12</sub> i Fe na przebieg RAS ze względu na brak dostępności pacjentów do ponownego badania, a także na niepodjęcie leczenia przez część z nich. Istnieją jednak doniesienia literaturowe na ten temat, które przedstawiały jednak sprzeczne wyniki. Część z autorów podaje pozytywny wpływ leczenia nieprawidłowości hematologicznych na przebieg RAS: Olszewska i wsp. zaobserwowali zmniejszenie częstości nawrotów u wszystkich osób ze stwierdzonym niedoborem po 6 miesięcznej kuracji witaminą B<sub>12</sub>, skróceniu uległ także czas utrzymywania się pojedynczego wykwitu, nie zaobserwowali jednak wpływu suplementacji na liczbę aft w trakcie jednego nawrotu [96]. Porter i wsp. odnotowali subiektywną poprawę u 70 % z 34 badanych osób z RAS i pojedynczym niedoborem po jego wyrównaniu. Skuteczność tej terapii przekraczała znacząco skuteczność placebo w tym badaniu [108]. W randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonym na 58 osobach potwierdzono skuteczność witaminy B<sub>12</sub> w zmniejszaniu częstości nawrotów,

liczby aft oraz poziomu bólu w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. U części osób nawroty RAS ustąpiły całkowicie, a skuteczność leczenia witaminą B<sub>12</sub> była niezależna od jej wyjściowego stężenia [160]. Compilato i wsp. zaobserwowali natomiast całkowite ustąpienie RAS po wyrównaniu stężenia Fe, ferrytyny i witaminy B<sub>12</sub> u wszystkich osób z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku aft nawrotowych oraz zmniejszenie częstości nawrotów u osób rodzinie obciążonych RAS [22]. Wray i wsp. zaobserwowali poprawę po stosowaniu witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego u osób z RAS, a także mniej wyraźną odpowiedź na suplementację żelazem [158]. Healy i wsp. nie zaobserwowali natomiast wpływu terapii korygującej niedobory na przebieg RAS [44]. Podejmowano również próby suplementacji preparatami multiwitaminowymi w celu zmiany przebiegu RAS, niezależnie od wyjściowego stężenia tej witaminy: Pedersen i wsp. odnotowali skuteczność preparatu LongoVital w porównaniu z placebo w redukcji częstotliwości nawrotów RAS [100]. Lalla i wsp. nie stwierdzili natomiast wpływu podawania wielowitaminowych preparatów (w porównaniu z placebo) na przebieg RAS [61]. Kozlak i wsp. zwrócili także uwagę na zmniejszone dostarczanie witaminy B<sub>12</sub> z pożywieniem u osób z aftami w porównaniu z grupą kontrolną i sugerowali konieczność korekty diety u osób z RAS [55].

W przedstawionej pracy podjęto również temat **wplywu stężenia żelaza i witaminy B<sub>12</sub>** na przebieg RAS. Stwierdzono statystyczną zależność pomiędzy częstością nawrotów RAS a stężeniem Fe w surowicy: wbrew oczekiwaniom zaobserwowano istotnie niższy poziom Fe w grupie RAS-1 (o małej częstości nawrotów) niż w grupie RAS-2 (o średniej częstości nawrotów). Nie zaobserwowano natomiast różnic w częstości występowania obniżonego stężenia Fe pomiędzy grupami o różnej częstości nawrotów, a także zależności pomiędzy stężeniem Fe w surowicy a typem klinicznym i ilością aft w trakcie nawrotu RAS. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w stężeniu oraz występowaniu niedoboru witaminy B<sub>12</sub> pomiędzy grupami o różnym typie RAS. Różnica w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> była jednak na granicy istotności pomiędzy grupami RAS-a o małej liczbie aft a RAS-b o dużej ilości aft w trakcie nawrotu (odpowiednio 417,10 pg/ml oraz 320,59 pg/ml).

Do podobnych wniosków doszli Lopez-Jornet i wsp., którzy nie stwierdzili różnic w częstości występowania obniżonego stężenia żelaza i ferrytyny, witaminy B<sub>12</sub> oraz kwasu foliowego u 92 osób z RAS a klinicznymi typami tej choroby (MiRAS a MaRAS) [74]. Zbliżone rezultaty uzyskali Compilato i wsp., którzy zbadali 32 osoby z RAS i nie stwierdzili różnic pomiędzy występowaniem obniżonego stężenia wymienionych parametrów między pacjentami z MiRAS a MaRAS [22].

W grupie badanej oraz kontrolnej w przeprowadzonych badaniach własnych stwierdzono **niski odsetek osób z prawidłowym stężeniem witaminy D** w surowicy (odpowiednio 8,97% oraz 13,89%). U 23,03% osób z grupy badanej i u 26,39% osób z grupy kontrolnej stwierdzono niewystarczający stan zaopatrzenia w witaminę D (ang. insufficiency). Niedobór witaminy D (ang. deficiency) zaobserwowano u odpowiednio 67,95% i 59,72% badanych z obu grup. Potwierdza to wcześniejsze doniesienia literaturowe na temat powszechnego występowania niedoboru tej witaminy [51, 110]. Średnie stężenie witaminy D w grupach RAS i K mieściło się poniżej 20 ng/ml, co odpowiada niedoborowi tej witaminy. Nie stwierdzono jednak statystycznie znamienych różnic w częstości występowania poszczególnych stanów zaopatrzenia w witaminę D (optymalne stężenie, niewystarczające zaopatrzenie, niedobór) oraz średniego stężenia tej witaminy pomiędzy obiema grupami.

W dostępnym piśmiennictwie odnaleziono dotychczas jedną pracę dotyczącą **związku witaminy D z występowaniem RAS**. Khabbazi i wsp. zbadali mniejszą grupę niż w opisywanym badaniu własnym (46 osób z MiRAS i 49 osób z grupy kontrolnej), a wyniki ich badania były odmienne. Średnie stężenie witaminy D w badanej przez nich grupie z RAS wynosiło 12,1 ng/ml. W grupie kontrolnej natomiast stężenie to wynosiło 27,4 ng/ml, co odpowiada niewystarczającemu, choć zbliżonemu do dolnej granicy prawidłowego stanu zaopatrzenia w witaminę D. Różnica ta była istotna statystycznie. Stwierdzono również statystycznie częstsze występowanie niedoboru witaminy D w grupie badanej niż kontrolnej (59,2% wobec 6,1%). W przytoczonej pracy niedobór witaminy D rozpoznawano jednak dla wartości poniżej 10 ng/ml, a nie poniżej 20 ng/ml jak w niniejszej publikacji. Oba badania przeprowadzone były w okresie jesienno-zimowym, jednak w innych rejonach geograficznych (Polska i Iran), co mogło skutkować innym zaopatrzeniem w witaminę D z powodu odmiennego nasłonecznienia i w efekcie nasilenia syntezy skórnej witaminy D.

W badaniu własnym nie zaobserwowano wpływu stężenia oraz częstości występowania stężenia niższego niż optymalne na przebieg RAS. Nie zaobserwowano różnic statystycznie znamienych w wymienionych parametrach w zależności od klinicznego typu RAS, częstości nawrotów oraz ilości wykwitów w trakcie jednego nawrotu. Khabbazi i wsp. uzyskali podobne wyniki i nie zaobserwowali wpływu różnic statystycznych w średniej częstości nawrotów i średniej liczbie wykwitów w trakcie nawrotu. Nie badali jednak wpływu witaminy D na kliniczny typ aft, ze względu na włączenie do badania jedynie osób z aftami małymi [52].

Pomimo braku większej ilości badań na temat **wpływu witaminy D** na występowanie i przebieg RAS istnieją doniesienia na temat jej wpływu na występowanie zespołów

powiązanych z występowaniem aft nawrotowych, zespołu Behçeta i zespołu okresowej gorączki z aftami, zapaleniem gardła i powiększeniem węzłów chłonnych.

Kataray i wsp. zbadali 32 pacjentów z BD i 31 osób zdrowych. Zaobserwowali istotnie niższe średnie stężenie witaminy D w grupie z BD [50]. Podobne wyniki uzyskali Ganeb i wsp., którzy również zaobserwowali znacząco niższe stężenie witaminy D w grupie badanej niż kontrolnej. Stwierdzili oni również zależność między poziomem witaminy D a aktywnością BD, nie odnotowali jednak wpływu na długość trwania objawów [36]. Faezi i wsp. zbadali większą grupę osób z BD i zdrowych (po 112 osób) i stwierdzili zarówno niższe stężeniu witaminy D w grupie badanej niż kontrolnej, jak i częstsze występowanie niedoboru w tej grupie [31].

Stagi i wsp. zaobserwowali istotnie niższe stężenie witaminy D w zespole PFAPA niż w grupie kontrolnej. W badaniu tym ponadto wszyscy pacjenci z grupy badanej wykazywali niższy od optymalnego poziom witaminy D, a suplementacja witaminy D znacznie obniżyła częstość nawrotów i długość trwania epizodów gorączkowych u pacjentów z PFAPA [137]. Dane te potwierdziły również badania Mahamida i wsp, które wykazały, że witamina D może być istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia i cięższego przebiegu tego zespołu [76].

Pomimo niepotwierdzenia wpływu witaminy D na występowanie i przebieg RAS w badaniu własnym, poprzednio publikowane doniesienie w tym temacie oraz publikacje dotyczące związku tej witaminy z występowaniem chorób powiązanych z RAS i innych warunkowanych immunologicznie sugeruje zasadność dalszych badań prowadzących do potwierdzenia lub wykluczenia witaminy D jako potencjalnego czynnika ryzyka w RAS.

Wyniki uzyskane w badaniu własnym sugerują **znaczenie rodzinnego występowania na pojawienie się RAS**. Zdecydowanie częściej, bo u aż 48,72% osób z grupy badanej przynajmniej jeden krewny pierwszego stopnia chorował na RAS. W grupie kontrolnej stwierdzono dodatni wywiad rodzinny u zaledwie 13,89% osób. Nie stwierdzono natomiast wpływu rodzinnego obciążenia RAS na cięższy przebieg tej choroby (typ kliniczny aft oraz częstotliwość nawrotów). Dodatni wywiad rodzinny występował u 53,97% osób z małą ilością aft, a tylko 26,67% osób z dużą ilością aft w trakcie nawrotu. Nie była to jednak różnica istotna statystycznie.

Compilato i wsp. również zaobserwowali silny związek z rodzinnym występowaniem RAS a pojawieniem się tej choroby. Aż 53,1% osób z aftami nawrotowymi podawało ich występowanie u członków najbliższej rodziny, w grupie kontrolnej natomiast było to 13,8% ( $p < 0,01$ ). Zaobserwowali oni ponadto, iż u osób z pozytywnym wywiadem rodzinnym w kierunku RAS pierwszy epizod tego schorzenia pojawiał się we wcześniejszym okresie

życia, a objawy były bardziej nasilone [22]. Podobne wyniki uzyskali Lopez-Jornet i wsp., którzy odnotowali rodzinne występowanie aft u 71,42% osób z RAS, a tylko u 28,58% osób z grupy kontrolnej ( $p=0,005$ ). Ponadto zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia RAS u dzieci z obojgiem rodziców dotkniętych tym schorzeniem wynosi 67-90% i około 40% u osób, u których chorował jeden z rodziców. Zaobserwowano również korelację między występowaniem RAS u bliźniąt jednojajowych [80]. Obserwacje te wskazują na istotną rolę czynnika genetycznego w etiopatogenezie RAS.

**Częstość występowania nałogu palenia tytoniu** była podobna w grupie badanej i kontrolnej. Palacze stanowili odpowiednio 10,26% i 6,94% osób z tych grup. Stwierdzono natomiast **ujemną zależność pomiędzy nikotynizmem a częstością nawrotów RAS**. W grupie RAS-3 o najcięższym pod względem częstości nawrotów typie aft 100% osób nie paliło papierosów, w grupie RAS-2 było to 93,75%, a w grupie RAS-1 tylko 76,92% osób ( $p=0,0236$ ). Nie odnotowano natomiast wpływu nałogu palenia papierosów na występowanie poszczególnych typów klinicznych aft oraz na ilość aft w trakcie jednego nawrotu.

Dane z piśmiennictwa wskazują na to, że osoby z RAS to zazwyczaj osoby niepalące [150]. U osób palących dużą ilość papierosów dziennie („heavy smokers”) występowanie i ciężkość przebiegu RAS są mniejsze niż u osób palących mniejszą ilość papierosów [7]. Część pacjentów z RAS podaje pierwsze pojawienie się objawów po zaprzestaniu palenia tytoniu, a niektóre osoby zgłaszają zmniejszenie objawów RAS po powrocie do nałogu [26]. Na podstawie epidemiologicznych badań w USA stwierdzono, że występowanie RAS u osób, które kiedykolwiek paliły było około 2 razy mniejsze niż u tych, które nigdy nie paliły (570/100 000 wobec 1170/100 000). Co więcej, w porównaniu z osobami nigdy niepalącymi u osób palących powyżej 10 papierosów dziennie występowanie aft było aż 10 razy niższe [19]. Łagodniejszy przebieg RAS u palaczy może być wynikiem nadmiernego rogowacenia błony śluzowej jamy ustnej, a tym samym mniejszą podatnością na podrażnienia i urazy prowadzące do pojawienia się aft. Palenie tytoniu może również modyfikować miejscową odpowiedź immunologiczną i w efekcie także przebieg RAS [120].

## 6. WNIOSKI

1. Nadciśnienie tętnicze i niedokrwistość są obserwowane istotnie częściej w grupie osób z RAS niż u osób zdrowych.

2. Obniżone stężenie Fe istotnie częściej występuje w grupie osób z RAS niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie Fe w surowicy krwi u osób z RAS jest istotnie niższe u osób z RAS niż u osób zdrowych, choć w obu grupach mieści się w granicach przyjętej normy.

Nie stwierdza się zależności pomiędzy stężeniem i częstością występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy krwi a określonym typem aft i ich liczbą w trakcie nawrotów choroby. Obserwuje się natomiast istotnie niższe stężenie Fe w grupie osób ze średnią częstością nawrotów RAS niż w grupie o małej i częstości nawrotów RAS.

3. Obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi istotnie częściej występuje w grupie osób z RAS niż w grupie kontrolnej.

Nie stwierdza się natomiast istotnej różnicy w średnim stężeniu witaminy B<sub>12</sub> w surowicy krwi między grupą osób z RAS i grupą kontrolną, a w obu grupach mieści się ono w granicach przyjętej normy. Nie stwierdza się wpływu witaminy B<sub>12</sub> na występowanie typu i liczby aft oraz częstości nawrotów choroby.

4. Witamina D nie ma istotnego wpływu na częstość występowania i przebieg kliniczny RAS w przeprowadzonych badaniach porównawczych.

Nie stwierdza się istotnych różnic dotyczących średniego stężenia witaminy D w surowicy krwi oraz częstości występowania jej niedoboru i stanu niewystarczającego zaopatrzenia pomiędzy osobami z RAS i zdrowymi. W obu grupach średnie stężenie witaminy D jest niższe od optymalnego.

Nie obserwuje się zależności między stężeniem witaminy D w surowicy krwi i częstością występowania jej stanów niedoborowych a występowaniem określonego typu aft, częstości nawrotów oraz liczby aft w trakcie nawrotów.

5. Palenie tytoniu ma wpływ na obniżenie częstości nawrotów RAS, natomiast nie ma wpływu na występowanie określonego typu aft oraz ich liczby w trakcie kolejnych nawrotów choroby.

6. Rodzinne występowanie RAS ma istotny wpływ na wystąpienie tej choroby u innych członków rodziny, ale nie obserwuje się zależności między obciążeniem rodzinnym a ciężkością przebiegu RAS dotyczącą typu i liczby aft, a także częstości nawrotów.



## 7. STRESZCZENIE

Nawracające aftowe zapalenie jamy ustnej (RAS) jest jedną z najczęstszych chorób błony śluzowej jamy ustnej o przewlekłym, nawracającym przebiegu. Objawem tego schorzenia są nadżerki lub owrzodzenia kształtu owalnego, o gładkich brzegach i otoczone rąbkami zapalnym („halo”). Etiologia tej choroby nie została dotąd w pełni wyjaśniona, jednak zaburzenia funkcji układu immunologicznego u osób predysponowanych genetycznie pełnią istotną rolę w powstawaniu RAS. Sugerowano także rolę chorób ogólnoustrojowych w etiopatogenezie tej jednostki. W dotychczasowych badaniach autorów zagranicznych oraz nielicznych pracach autorów polskich dotyczące roli niedoborów żelaza oraz witaminy B<sub>12</sub> przedstawiano sprzeczne wyniki. Potencjalna rola witaminy D w etiologii RAS była dotychczas przedmiotem jednego badania zagranicznych autorów przeprowadzonego z uwzględnieniem małej grupy badanych osób.

**Celem badań** własnych było określenie częstości występowania chorób ogólnoustrojowych u pacjentów z RAS i w grupie kontrolnej, a także ocena wpływu stężenia żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D na pojawienie się i przebieg RAS. Oceniano również wpływ rodzinnego występowania RAS oraz nałogu palenia tytoniu na występowanie i przebieg tej choroby.

Badaniem objęto 78 osób z rozpoznaniem RAS w wieku 7-82 lat (średnia 35,4 lat). Grupę kontrolną (K) stanowiły 72 osoby w wieku 1-79 lat (średnia 33,4), u których nie stwierdzono objawów RAS obecnie lub w przeszłości. Uczestnicy badania byli pacjentami Kliniki Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Kryteriami wykluczenia z badania była obecność innej choroby z występującymi nadżerkami lub owrzodzeniami błony śluzowej jamy ustnej lub aktualne leczenie immunomodulujące bądź immunosupresyjne.

Badanie składało się z części podmiotowej i przedmiotowej oraz badań dodatkowych.

**W badaniu podmiotowym** uwzględniono wiek i płeć uczestników, zdiagnozowane choroby ogólne i przyjmowane leki, obecność nałogu palenia tytoniu oraz rodzinne występowanie RAS. U osób z grupy badanej uwzględniono także informacje dotyczące przebiegu RAS (wiek w momencie pojawienia się pierwszych wykwitów nadżerkowych lub wrzodzących typu RAS, częstość nawrotów). Zebrane informacje odnotowywano w opracowanej dla potrzeb badania Karcie pacjenta.

**Część przedmiotowa** obejmowała ocenę stanu błony śluzowej jamy ustnej oraz stanu zębów, higieny jamy ustnej i stanu dziąseł za pomocą wskaźników: intensywności próchnicy

PUWz, wskaźnika płytki nazębnej (PII) oraz wskaźnika dziąsłowego (GI). Wykonano dokumentację fotograficzną zmian obserwowanych na błonie śluzowej jamy ustnej. Osoby z RAS podzielono na podgrupy w zależności od typu klinicznego, ilości wykwitów w trakcie jednego nawrotu oraz częstości nawrotów.

Wykonano **badania dodatkowe**: morfologię krwi obwodowej oraz określenie stężenia Fe, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D w surowicy krwi.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej.

W **badaniu podmiotowym** obserwowano statystycznie częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego w grupie badanej niż kontrolnej (grupa badana RAS: 14,1%; grupa kontrolna K: 4,17%) oraz rodzinnego występowania aft w grupie osób z RAS (grupa badana RAS: 48,72%; grupa K: 13,89%). Stwierdzono również mniejszą częstość nawrotów RAS u osób palących tytoń niż u osób niepalących.

W **badaniu przedmiotowym** najczęściej stwierdzonym rodzajem aft były afty małe (76,92%), następnie afty duże (19,23%) i afty opryszczkopodobne (3,85%). Najczęściej obserwowanymi, innymi niż afty, zmianami na błonie śluzowej jamy ustnej w grupie RAS były język obłożony (26,92%), linia biała policzka (19,23%), gruczoły Fordyce'a (12,82%) oraz język geograficzny (11,54%). W grupie K najczęściej stwierdzano obecność linii białej policzka (29,17%), języka obłożonego (16,67%), gruczołów Fordyce'a (13,89%) oraz języka geograficznego (8,33%). Żadna ze zmian na błonie śluzowej jamy ustnej nie była obserwowana statystycznie częściej w grupie badanej lub kontrolnej.

Stwierdzono istotnie niższe średnie wartości wskaźników PUWz (grupa RAS: 14,58; grupa K: 11,19), liczby zębów z próchnicą P (grupa RAS: 1,17; grupa K: 0,81), PII (grupa RAS: 1,19; grupa K: 0,83) i GI (grupa RAS: 0,89; grupa K: 0,64) w grupie kontrolnej niż w grupie badanej.

Stwierdzono statystycznie częstsze występowanie niedokrwistości w grupie badanej RAS (8,97%) niż w grupie kontrolnej K (1,39%).

Na podstawie **badania dodatkowych** stwierdzono większą częstość występowania obniżonego stężenia żelaza w surowicy w grupie RAS (24,36%) niż w grupie kontrolnej (8,33%), podobnie jak występowanie obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy (8,97% w grupie badanej RAS i 1,39% w grupie K). Niedobór witaminy D (<20 ng/ml) występował u 67,95% osób z grupy badanej RAS i u 59,72% osób z grupy kontrolnej K, a stan niewystarczającego zaopatrzenia w witaminę D (20-30 ng/ml) u 23,03% osób z grupy RAS i 26,39% osób z grupy K. Nie były to różnice statystycznie istotne.

Średnie stężenie żelaza było istotnie niższe w grupie badanej niż kontrolnej (grupa RAS: 87,04 µg/dL; grupa K: 104,95 µg/dL). Średnie stężenie witaminy B<sub>12</sub> nie różniło się statystycznie pomiędzy obiema grupami (grupa RAS: 398,59 pg/ml; grupa K: 401,76 pg/ml), podobnie jak średnie stężenie witaminy D (grupa RAS: 17,32 ng/ml; grupa K: 19,51 ng/ml). W obu grupach średni poziom Fe i witaminy B<sub>12</sub> mieścił się w granicach przyjętej normy, natomiast poziom witaminy D był niższy od optymalnego (<30 ng/ml).

Nie zaobserwowano różnic w stężeniu witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D w zależności od typu aft, ilości aft w trakcie nawrotu i częstości nawrotów RAS. Zaobserwowano istotnie niższe stężenie Fe w grupie osób ze średnią częstością nawrotów RAS niż w grupie o małej częstości nawrotów.

Podsumowując przeprowadzone badania można przedstawić następujące wnioski:

- Niedokrwistość i nadciśnienie tętnicze występują częściej u osób z RAS niż w grupie kontrolnej;
- Częstość występowania obniżonego stężenia jest istotnie wyższa w grupie osób z RAS i może być czynnikiem wpływającym na wystąpienie RAS. U osób z aftami stwierdza się niższe stężenie Fe w surowicy krwi niż w grupie kontrolnej. Obserwuje się istotnie niższe stężenie Fe w surowicy u osób o średniej częstości nawrotów RAS niż w grupie o małej częstości nawrotów;
- Częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> jest istotnie wyższa w grupie osób z RAS niż w grupie kontrolnej i może być czynnikiem wpływającym na wystąpienie RAS, jednak średnie stężenie tej witaminy nie różni się pomiędzy obiema grupami. Nie stwierdza się wpływu stężenia witaminy B<sub>12</sub> na przebieg RAS;
- Średnie stężenie witaminy D oraz częstość występowania jej stanów niedoborowych nie różni się pomiędzy grupą osób z RAS a grupą kontrolną. Witamina D nie ma istotnego wpływu na częstość występowania i przebieg kliniczny RAS w przeprowadzonych badaniach porównawczych;
- Rodzinne występowanie RAS ma istotny wpływ na wystąpienie tej choroby u innych członków rodziny, ale nie obserwuje się zależności między obciążeniem rodzinnym a ciężkością przebiegu RAS;
- Częstość nawrotów RAS jest mniejsza u osób palących tytoń niż u niepalących.

## ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common, chronic and remittent, oral mucosa diseases. It is characterised by oval erosions or ulcers with smooth edges and erythematous halo. The disease background remains unclear, but a disruption of the immune system function in genetically predisposed individuals seems to play an important role. Potential impact of general diseases on RAS occurrence has also been suggested. Previous studies on iron and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies in RAS etiopathogenesis gave conflicting results. There has only been one paper published to date on a potential role of vitamin D in RAS etiology, with a limited study group.

**The aim of this study** was to evaluate the frequency of general diseases occurrence in RAS patients in comparison to the subjects not suffering from this entity, and evaluating iron, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin D concentrations and their impact on the course of the disease.

The study group covered 78 subjects with RAS aged 7-82 (average age 35.4). The control group consisted of 72 subjects with no signs and/or history of RAS aged 1-79 (average age 33.4). All the participants were the patients of the Oral Mucosa Diseases Department of the Poznań University of Medical Sciences.

Exclusion criteria included oral erosive or ulcerative diseases other than RAS, and current immunomodulatory or immunosuppressive treatment.

The examination consisted of the subjective and objective part, accessory investigations were also carried out.

**The subjective examination** included questions on patients' age and sex, general diseases diagnosed previously and medications taken, presence of the smoking habit and the family history of RAS. In the study group the information on RAS course was also collected (age at onset, frequency of recurrences). All the data were collected in the patient's record, designed for the purpose of this study.

**The objective dental examination** included the oral cavity state evaluation; condition of the teeth and the gingiva and the oral hygiene were established by the means of DMFT index, Plaque Index (PII) and Gingival Index (GI). Photographic documentation of the oral lesions was performed. Study group was divided into subgroups in accordance to the clinical type of the disease, number of the aphthae per flare-up and the mode of recurrency.

**The accessory investigations** included whole blood count and the evaluation of iron, vitamin B<sub>12</sub> and vitamin D serum concentrations.

The results of the study were statistically analyzed.

Based on the **subjective examination**, hypertension was observed more frequently in RAS patients than in the controls (RAS: 11.54%, controls: 1.39%), positive family history towards RAS was reported more often in the study group (48.72% vs 13.89% in the controls). Less frequent recurrences were observed in non-smokers than in smokers.

In the **objective part of the examination** minor aphthae were found to be most common (76.92%), followed by major aphthae (19.23%) and herpetiform type of RAS (3.85%). Among the most frequently found oral mucosa lesions (other than RAS) in the study group were white coated tongue (26.92%), *Linea alba* (19.23%), Fordyce granules (12.82%) and geographic tongue (11.54%). In the control group, the most common oral mucosa lesions were *Linea alba* (29.17%), white coated tongue (16.67%), Fordyce granules (13.89%) and geographic tongue (8.33%). No statistically relevant differences in the oral lesions occurrence were observed between the groups.

Lower indices rates of DMFT (RAS group: 14.58; controls: 11.19), number of the teeth with active caries - P (RAS group: 1.17; controls: 0.81), PII (RAS group: 1.19; controls: 0.83) and GI (RAS group: 0.89; controls: 0.64) were detected in the control group.

Anemia was detected more frequently in the group with RAS (8.97%) than in the controls (1.39%).

**Accessory investigations** revealed that lowered iron concentrations were observed more frequently in the RAS group (24.36%) than in the controls (8.33%), as well as lowered vitamin B<sub>12</sub> concentrations (8.97% in the RAS group vs 1.39% in the controls). Vitamin D deficiency (<20 ng/ml) was found in 67.95% of the RAS subjects and in 59.72% of the controls, while the vitamin D insufficiency (20-30 ng/ml) in 23.03% and 26.39%, respectively. The differences were not statistically significant.

Average iron serum concentrations were lower in the study group (87.04 µg/dL in the RAS group and 104.95 µg/dL in the controls). Average vitamin B<sub>12</sub> concentrations were not statistically different between the groups (RAS group: 398.59 pg/ml; controls: 401.76 pg/ml), vitamin D levels did not differ significantly as well (RAS group: 17.32 ng/ml; controls: 19.51 ng/ml). In both the study and the control groups the average iron and vitamin B<sub>12</sub> concentrations were within the normal range, whereas the average vitamin D levels were lower than optimal.

Serum iron concentration was found to have an impact on the frequency of the recurrences (iron levels were higher in the moderate than in the mild type of RAS).

Based on the results of the conducted studies, following conclusions can be stated:

- Anemia and hypertension are observed more frequently in RAS patients than in the controls;
- Lowered serum iron concentration occurrence is more frequent in RAS subjects and may be considered a possible trigger factor in the course of the disease. Mean serum iron concentrations are lower in the RAS group than in the controls. Mean serum iron concentration is lower in the moderate than in the mild type of RAS, based on the mode of recurrences;
- Lowered serum vitamin B<sub>12</sub> concentration occurrence is more frequent in RAS subjects. Mean serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations do not differ significantly between the RAS group and the controls. Vitamin B<sub>12</sub> does not seem to affect RAS severity;
- Vitamin D serum concentrations and the vitamin D insufficiency and deficiency prevalence do not differ between the RAS group and the control group. Vitamin D concentration does not seem to affect the severity of RAS;
- RAS is more common in subjects with a positive family history towards this disease, but the disease severity is not affected in these individuals;
- Frequency of the flare-ups is lower in smokers than in non-smokers.

## 8. PIŚMIENNICTWO

1. 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(3): 454-461.
2. Adinolfi M, Lehner T. Acute phase proteins and C9 in patients with Behçet's syndrome and aphthous ulcers. *Clin Exp Immunol* 1976; 25(1): 36-39.
3. Adorini L. Immunomodulatory effects of vitamin D receptor ligands in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1017-1028.
4. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Roncari A et al. Dendritic cells as targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 437-441.
5. Akman A, Sallakci N, Coskun M, Bacanli A et al. TNF- $\alpha$  gene 1031 T/C polymorphism In Turkish patients with Behçet's disease. *Br J Dermatol* 2006; 155: 350-356.
6. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212(2): 101-105.
7. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239-242.
8. Aydemir S, Solak Tekin N, Aktunç E, Numanoglu G. Celiac disease In patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk Gastroenterol* 2004; 15(3): 192-195.
9. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 75-79.
10. Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med*; 20: 395-397.
11. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Dis* 2002; 8: 303-307.

12. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000; 143(6): 1261-1265.
13. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny A, Lewis MA et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12(9): CD005411.
14. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J* 2006; 27(3): 381-384.
15. Burns RA, Davis WJ. Recurrent aphthous stomatitis. *Am Fam Physician* 1985; 32(2): 99-104.
16. Camisa C, Rindler JM. Diseases of the oral mucous membranes. *Curr Probl Dermatol* 1996; 8(2): 43-96.
17. Challacombe SJ, Barkhan P, Path FRC, Lehner T. Haematological features and differentiatin of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977; 15(1): 37-48.
18. Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Pathol* 1983; 12: 290-299.
19. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35: 152-159.
20. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(3): 191-194.
21. Chi AC, Neville BW, Krayner JW, Gonsalves WC. Oral Manifestations of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2010; 82(11): 1381-1388.
22. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, DiFede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 667-673.
23. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M et al. Circannual vitamin D serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(6): 702-704.



24. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(6): 472-475.
25. Donatsky O. A leukocyte migration study on the cell-mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 270-282.
26. Dorsey C. More observations on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. *Calif Med* 1964; 101: 377-378.
27. Drożdżik A, Barańska-Pukszta E. Zespół Behçeta – etiopatogeneza, diagnostyka i leczenie. *Dent Med Probl* 2006; 43(3): 429–432.
28. Ebenezer J, Samuel R, Mathew GC, Koshy S et al. Primary oral tuberculosis: report of two cases. *Indian J Dent Res* 2006; 17: 41–44.
29. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432-437.
30. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68(3): 201-206.
31. Faezi ST, Ansari N, Paragomi P, Akhlaghi M et al. Vitamin D deficiency in patients with Behçet's disease. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 18.
32. Farah CS, Carey LM, Savage NV. Nicorandil induced oral ulceration. *Aust Fam Physician* 2003; 32(6): 452-453.
33. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949-962.
34. Field EA, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. Clinical and haematological assesment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987; 163: 19-22.
35. Freysdottir J, Lau S-H, Fortune F.  $\gamma\delta$  T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118(3): 451–457.

36. Ganeb SS, Sabry HH, El-Assal MM, Kamal HM, Fayed AA. Vitamin D levels in patients with Behçet's disease: significance and impact on disease measures. *Egypt Rheumatologist* 2013; 35: 151-157.
37. Glick M, Muzyka BC, Lurie D, Salkin LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Pathol Oral Med* 1994; 77(4): 344-349.
38. Goffin E, Pochet JM, Lejuste P, De Plaen JF. Aphthous ulcers of the mouth associated with losartan. *Clin Nephrol* 1998; 50(3): 197.
39. Górska R. Badania epidemiologiczne występowania zmian na błonie śluzowej jamy ustnej u dzieci, młodzieży i dorosłych w wieku 13-24 lat w Warszawie. *Przeg Epid* 1997; 3: 339-347.
40. Górska R. Badania subpopulacji limfocytów we krwi obwodowej u osób cierpiących na aftę nawracającą. *Czas Stomatol* 1997; 50(10): 652-67.
41. Greenspan JS, Gadol N, Oson JA, Hoover CI et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14(8): 592-602.
42. Guimarães AL, Correia-Silva JF, Diniz MG, Xavier GM et al. Investigation of functional gene polymorphisms: IL-1B, IL-6 and TNFA in benign migratory glossitis in Brazilian individuals. *J Oral Pathol Med* 2007; 36(9): 533-537.
43. Healy CM, Smyth Y, Flint RS. Persistent nicorandil induced oral ulceration. *Heart* 2004; 90(7): e38.
44. Healy CM, Williams DM, Thornhill MH. Haematinic deficiency in recurrent aphthous stomatitis: its prevalence and response to treatment. *Oral Biosci Med* 2004; 1: 259-266.
45. Hellmann A, Mital A. Niedokrwistości niedoborowe – diagnostyka i leczenie. *Przew Lek* 2001; 4(7): 88-97.
46. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR et al. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Pathol Oral Med* 1993; 75(5): 595-598.
47. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358(9292): 1500-1503.

48. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
49. Kamala R, Sinha A, Srivastava A, Srivastava S. Primary tuberculosis of the oral cavity. *Indian J Dent Res* 2011; 22: 835–838.
50. Karatay S, Yildirim K, Karakuzu A, Kiziltunc A et al. Vitamin D status in patients with Behçet's disease. *Clinics* 2011; 66(5): 721-723.
51. Katz J, Chaushu G, Peretz B. Recurrent oral ulcerations associated with recurrent herpes labialis – two distinct entities? *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 260-263.
52. Khabbazi A, Ghorbanihaghjo A, Fanood F, Kolahi S et al. A comparative study of vitamin D serum levels in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Egypt Rheumatologist* 2015; 37: 133-137.
53. Khan NF, Saeed M, Khan AA. Correlation between hematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Pak Dent Assoc* 2010; 19(2): 124-128.
54. Konopka T, Mendak M. Występowanie chorób błony śluzowej jamy ustnej u pacjentów poradni specjalistycznej we Wrocławiu w latach 1992-2003. *Dent Med Probl* 2004; 41: 717-725.
55. 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: 420-423.
56. Kozłowski Z, Konopka T. Wybrane zagadnienia z farmakoterapii chorób błony śluzowej jamy ustnej. *Dent Med Probl* 2004; 41(1): 119-123.
57. Krawiecka E, Szponar E. Tuberculosis of the oral cavity: an uncommon but still a live issue. *Postep Dermatol Alergol* 2015; 32(4): 302–306.
58. Krzysik M, Biernat J, Grajeta H. Wpływ wybranych składników odżywczych pożywienia na funkcjonowanie układu odpornościowego. Cz. I. Immunomodulacyjne działanie witamin i pierwiastków śladowych na organizm człowieka. *Adv Clin Exp Med* 2007; 16(1): 123-133.
59. Kuczkowski J, Stankiewicz C, Kopacz A, Narożny W et al. Jan Mikulicz Radecki (1850-1905): pioneer of endoscopy and surgery of the sinuses, throat, and digestive tract. *World J Surg* 2004; 28: 1063-1067.

60. Kuryłowicz A, Bednarczuk T, Nauman J. The influence of vitamin D deficiency on cancers and autoimmune diseases development. *Endokrynol Pol* 2007; 58(2): 140-152.
61. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012; 143(4): 370-376.
62. Langlais RP, Miller CS, Nield-Gehrig JS. Choroby błony śluzowej jamy ustnej. Kolorowy atlas i podręcznik. Urban & Partner, Wrocław 2012; 172-181.
63. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011; 15(2): 127-132.
64. Leão JC; Gomes VB; Porter S. Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner. *Clinics* 2007; 62(6): 769-780.
65. Lehner T, Adinolfi M. Acute phase proteins, C9, factor B, and lysozyme in recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J Clin Pathol* 1980; 33(3): 269-275.
66. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982; 47: 581-587.
67. Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchórzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Arch Immunol Ther Exp* 2011; 59(5): 399-406.
68. Lewkowicz N, Kurnatowska A, Lewkowicz P, Banasik M, Tchórzewski H. Rola neutrofilii krwi obwodowej w patogenezie aft nawrotowych. *Dent Med Probl* 2002; 39(1): 69-77.
69. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(8): 475-481.
70. Lewkowicz N, Tchórzewski H, Kurnatowska AJ, Lewkowicz P. Obecność autoprzeciwciał przeciw desmosomom u chorych z aftami nawracającymi. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 661-669.
71. Lis-Święty A, Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D. Piodermia zgorzelinowa i zespół Sweeta – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa. *Przeegl Dermatol* 2012; 99: 20-25.

72. Little JW. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43(4): 532-537.
73. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q et al. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *Am J Med* 2012; 125(3): 292–301.
74. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martos N. Haematological study of patients with aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2014; 53(2): 159-163.
75. MacPhail LA, Greenspan JS. Oral ulceration in HIV infection: investigation and pathogenesis. *Oral Dis* 1997; 3(S1): 190-193.
76. Mahamid M, Akbaria K, Mahamid A, Nseir W. Vitamin D linked to PFAPA syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77: 362-364.
77. Manunza F, Atzori L, Pilloni L, Ferreli C. Irbesartan-induced aphthous stomatitis. *Glob Dermatol* 2015; 2(1): 62-63.
78. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-458.
79. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther* 2010; 23: 281-290.
80. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977; 43: 886-891.
81. Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of factors associated with recurrent aphthous ulcers in a professional population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 532-537.
82. Mimura MAM, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics* 2009; 64(3): 193-198.
83. Mukesh A, Hiren P, Sen S. Syndromes associated with aphthous ulcers. *J Res Med Dent Sci* 2013; 1(2): 72-76.

84. Miyamoto Jr NT, Borra RC, Abreu M, Weckx LLM, Franco M. Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 462–467.
85. Myszka M, Klinger M. The immunomodulatory role of vitamin D. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68: 865-878.
86. Nakai Y, Ishihara C, Ogata S, Shimono T. Oral manifestations of cyclic neutropenia in a Japanese child: case report with a 5-year follow-up. *Pediatr Dent* 2003; 25(4): 383-388.
87. Nanda KD, Mehta A, Marwaha M, Kalra M, Nanda J. A disguised tuberculosis of the oral buccal mucosa. *J Clin Diagn Res* 2001; 5: 357–360.
88. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi M et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-234.
89. Navabi N, Zarei MR, Falsafi F, Sadeghi B. Assessment the role of hematologic agent deficiencies in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *J Babol Univ Med Sci* 2013; 15(3): 88-95.
90. Nowak M, Czerniuk M, Górska R, Dwilewicz-Trojaczek J. Afty nawracające objawem miejscowym schorzenia ogólnoustrojowego – opis przypadku. *Nowa Stomatol* 1999; 6(9): 30-32.
91. Nowak M, Dziechciarz P, Dwilewicz-Trojaczek J. Częstość występowania celiakii u pacjentów z aftami nawracającymi w jamie ustnej - doniesienie wstępne. *Wiad Lek* 2002; 60(9-10): 542-546.
92. Nowak M, Górska R. Ocena stężenia interleukiny 2 w surowicy krwi obwodowej i ślinie stymulowanej u chorych z aftami nawracającymi. *Czas Stomatol* 2008; 61(6): 387-394.
93. Nowak M, Górska R, Dwilewicz-Trojaczek J. Współczesne możliwości w diagnozowaniu aft nawracających (RAS). *Nowa Stomatol* 2002; 3: 143-145.
94. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 208-212.
95. Olson JA, Feinberg BA, Silverman S, Abrams D, Greenspan BDS. Serum vitamin B<sub>12</sub>, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg* 1982; 54(5): 517-520.

96. Olszewska M, Charazińska-Carewicz K, Bańka A, Górka R. Skuteczność kliniczna suplementacji kobalaminą (witaminą B12) u pacjentów z nawrotową aftozą. *Dermatologica* 2006; 8: 51-58.
97. Orlicz-Szczęśna G, Żelazowska-Posiej J, Kucharska K. Niedokrwistość z niedoboru żelaza. *Curr Probl Psychiatri* 2011; 12(4): 590-594.
98. Oveiesi M, Barzilay O, Hanafi AA. Periodontal disease in immunodeficient patients: clinical guidelines for diagnosis and management. *Int Dent J Stud Res* 2015; 3(2): 93-104.
99. Parr B. *The London medical dictionary*. Davison T, Londyn 1809; 1: 148-149.
100. Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. LongoVital in the prevention of recurrent pothous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 371-375.
101. Peterson-Jęckowska R, Dudko A, Kurnatowska AJ. Trudności diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłych zmianach nadżerkowych w jamie ustnej – opis przypadku. *Dent Med Probl* 2004; 41(4): 783-788.
102. Petkowicz B, Berger, Szeszko Ł, Piotrkowicz J. Nieswoiste zapalenia jelit – diagnostyka, etiologia oraz objawy z uwzględnieniem zmian w jamie ustnej. *Gastroenterol Pol* 2011; 18(1): 35-40.
103. Picek P, Rogulj AA, Boras VV, Brailo V et al. Serum and salivary parameters in patients with recurrent aphthous ulcerations. *Acta Stomatol Croat* 2012; 46(1): 43-49.
104. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 66-67.
105. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment deficits In Central Europe – recommended vitamin D intakes In the general population and groups AT risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013; 64(4): 319-327.
106. Polańska B, Niemczuk M, Augustyniak D, Jankowski A. Poziom elastazy neutrofilowej w osoczu dzieci z aftami nawracającymi. *Centr Eur J Immunol* 2006; 31(1-2): 15-17.
107. Pontes HAR, Neto NC, Ferreira KB, Fonseca FP et al. Oral manifestations of vitamin B12 deficiency: a case report. *J Can Dent Assoc* 2009; 75(7): 533-537.

108. Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying deficiencies. *Ann Dent* 1992; 51(2): 14-16.
109. Postek-Stefańska L, Kalacińska J, Waławczyk A, Kupczyński P. Stan zdrowia jamy ustnej u pacjentów z celiakią. *Dent Med Probl* 2009; 46 (2): 168–176.
110. Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1989; 78: 189-195.
111. Pradalier A, Dry J, Baron JF. Aphthoid stomatitis induced by labetalol. *Therapie* 1982; 37: 695-697.
112. Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KA, Tennekoon GE, Seneviratna B. Oral mucosal changes in iron deficiency anemia in a Sri Lankan female population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 55(1): 29-32.
113. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc* 2011; 77: b39.
114. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 390-398.
115. Rodríguez M, Rubio JA, Sanchez R. Effectiveness of two oral pastes for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2007; 13(5): 490-494.
116. Rogers III RS, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Aust J Derm* 1986; 27: 98-103.
117. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis and Behçet's Syndrome. *Compr Immunol* 1981; 7: 345-353.
118. Rogers RS III. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 278-283.
119. Sanghavi J, Aditya A. Applications of Corticosteroids in Dentistry. *J Dent Allied Sci* 2015; 4(1): 19-24.
120. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 573–577.



121. Scully C. Choroby jamy ustnej. Diagnostyka i leczenie. Urban & Partner, Wrocław 2006; 211-220.
122. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15(4): 221-240.
123. Scully C, Cowie R. Randomised controlled trial: Topical dexamethasone for recurrent aphthous ulceration reduces pain and size and increases healing with no significant adverse events. *Evid Based Med* 2012; 17(6): e15.
124. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.
125. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198-206.
126. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94(4): 474-478.
127. Seedat YK. Aphthous ulcers of mouth from captopril. *Lancet* 1979; 15(8155): 1297-1298.
128. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(6): 389-393.
129. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 5: 837-844.
130. Shruthi L, Pushparaja S, Bhavna P. Role of copper and iron deficiencies in pathogenesis of recurrent aphthous ulcer. *Int Res J Pharm* 2013; 4(5): 219-221.
131. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults. Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1279-1286.
132. Sibley KW. Neurotic ulcers of the mouth. *Br Med J* 1899; 1: 900-901.
133. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(5): 275-80.

134. Soares AB, Gonzaga HFS, Jorge MA, Barraviera SRCS. Oral manifestations of syphilis: a review. *Venom J Anim Toxins incl Trop Dis* 2004; 10(1): 2-9.
135. Somers NH. The aphthous ulcer. Praca dyplomowa (masters of dental surgery), University of Sydney 1971. Dostępne na: <http://hdl.handle.net/2123/4757>.
136. Spencer WG. De Medicina. Celsus. Harvard University Press, Cambridge 1971; 6: 11. Dostępne na: <http://data.perseus.org/citations/urn:cts:latinLit:phi0836.phi002.perseus-eng1:6.11>.
137. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolarygol* 2014; 78: 964-968.
138. Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg* 1981; 33: 407-416.
139. Steffen C, Thomas D. The man behind the eponyms: Richard L Sutton: periadenitis mucosa necrotica recurrens (Sutton's ulcer) and leukoderma acquisitum centrifungum – Sutton's (halo) nevus. *Am J Dermatopathol* 2003; 25(4): 349-354.
140. Stoopler ET, Pinto A, DeRossi SS, Sollecito TP. Herpes simplex and varicella-zoster infections: clinical and laboratory diagnosis. *Gen Dent* 2003; 51(3): 281-286.
141. Sun A, Hsieh RP, Chu CT, Wang JT et al. Some specific human leukocyte antigen (HLA)-DR/DQ haplotypes are more important than individual HLA-DR and -DQ phenotypes for the development of mucocutaneous type of Behçet's disease and for disease shift from recurrent aphthous stomatitis to mucocutaneous type of Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 2001; 30(7): 402-407.
142. Szponar E, Ślebioda Z, Mania-Końsko A. Afty przewlekłe nawracające u pacjentów Kliniki Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej UM w Poznaniu na podstawie 10-letnich obserwacji. *Czas Stomatol* 2006; 61(7): 488-494.
143. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp* 2014; 62(3): 205-215.
144. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postep Dermatol Alergol* 2013; 30(2): 96-102.
145. Ślebioda Z, Szponar E, Linke K. Porównawcza ocena stanu jamy ustnej u osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna i z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. *J Stoma* 2011; 64(3-4): 212-234.

146. Ślebioda Z, Szponar E, Linke K. Stan błony śluzowej jamy ustnej u osób dorosłych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w zależności od aktywności choroby, metod jej leczenia i palenia papierosów. *Przeegl Gastroenterol* 2011; 6(2): 97-101.
147. Theron JA. Aphthae with special reference to the chronic recurrent variety of Mikulicz: a clinical, etiological and histological study. *Rozprawa doktorska, University of Groningen* 1959. Dostępne na: <http://irs.ub.rug.nl/ppn/04533689X>.
148. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies In oral disease: a study of serum antibodies to food proteins In aphthous ulceration and Rother oral diseases. *J Clin Pathol* 1973; 26: 371-374.
149. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities i recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33(4): 872-877.
150. Tuzun B, Wolf R, Tuzun R, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-360.
151. Ucińska R, Siemińska A, Słomiński JM. Tuberculosis of the tongue. *Case Rep Clin Pract Rev* 2002; 3: 102–104.
152. Weathers DR, Griffin JW. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. *J Am Dent Assoc* 1970; 81: 81-88.
153. Weutsen BLAM, van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53: 172-175.
154. Wilhelmsen NSW, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75( 3 ): 426-431.
155. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-1213.
156. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1998; 26(8): 737-740.
157. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon AW, Daag JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978; 7: 418-423.
158. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hucheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid and iron. *Br Med J* 1975; 2: 490-493.
159. Victoria JM, Correia-Silva JF, Pimenta FJ, Kalapothakis E, Gomez RS. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(8): 494-497.

160. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G et al. Effectiveness of vitamin B<sub>12</sub> in randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 9-16.
161. Yaşar S, Yaşar B, Abut E, Aşiran Serdar Z. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23(1): 14-18.
162. Zabrocka J, Wojszel ZB. Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. *Geriatrics* 2013; 7: 24-32.

## 9. ANEKS

### 9.1. SPIS TABEL

Tabela I.	Cechy kliniczne poszczególnych typów RAS.
Tabela II.	Kryteria główne i pomocnicze stosowane w diagnostyce RAS.
Tabela III.	Grupa badana i kontrolna z uwzględnieniem liczby, płci i wieku badanych osób.
Tabela IV.	Grupa osób z RAS i podział na podgrupy z uwzględnieniem liczby, płci i wieku badanych osób.
Tabela V.	Nasilenie RAS na podstawie częstości nawrotów.
Tabela VI.	Nasilenie RAS na podstawie ilości wykwitów w trakcie jednego nawrotu.
Tabela VII.	Klasyfikacja zaopatrzenia w witaminę D w zależności od jej stężenia w surowicy krwi.
Tabela VIII.	Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej w grupach z RAS i kontrolnej.
Tabela IX.	Wartości wybranych wskaźników stanu uzębienia i higieny jamy ustnej w grupie badanej i kontrolnej.
Tabela X:	Choroby ogólnoustrojowe w grupach RAS i K na podstawie badania podmiotowego.
Tabela XI:	Charakterystyka grupy osób z RAS i nadciśnieniem tętniczym.
Tabela XII.	Charakterystyka grupy osób z RAS i niedokrwistością.
Tabela XIII.	Częstość występowania prawidłowego, obniżonego i podwyższonego stężenia żelaza w surowicy w grupach RAS i K.
Tabela XIV.	Średnie stężenie Fe w surowicy w grupach RAS i K.
Tabela XV.	Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w surowicy w zależności od wieku i płci w grupach badanej (RAS) i kontrolnej (K).
Tabela XVI.	Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia Fe w zależności od typu RAS.
Tabela XVII.	Częstość występowania prawidłowego, obniżonego i podwyższonego stężenia witaminy B <sub>12</sub> w surowicy krwi w grupach RAS i K.
Tabela XVIII.	Średnie stężenie witaminy B <sub>12</sub> w grupach osób z RAS i kontrolnej.

- Tabela XIX. Średnie stężenie i częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w zależności od wieku i płci w grupach z RAS i kontrolnej.
- Tabela XX. Średnie stężenie oraz częstość występowania obniżonego stężenia witaminy B<sub>12</sub> w surowicy w zależności od typu RAS.
- Tabela XXI. Częstość występowania prawidłowego i niewystarczającego stężenia oraz niedoboru witaminy D w grupie osób z RAS i kontrolnej.
- Tabela XXII. Średnie stężenie witaminy D w surowicy w grupach osób z RAS i kontrolnej.
- Tabela XXI. Średni poziom oraz występowanie niedoboru, niewystarczającego i prawidłowego poziomu witaminy D w zależności od wieku i płci w grupach z RAS i kontrolnej.
- Tabela XXII. Średni poziom oraz występowanie poszczególnych stanów zaopatrzenia w witaminę D w zależności od typu RAS.
- Tabela XXIII. Średnie stężenie oraz występowanie niedoboru, niewystarczającego i prawidłowego stężenia witaminy D w zależności od wieku i płci w grupach z RAS i kontrolnej K.
- Tabela XXIV. Średnie stężenie oraz występowanie poszczególnych poziomów zaopatrzenia w witaminę D w zależności od typu RAS.
- Tabela XXV. Wywiad rodzinny w kierunku RAS w grupie badanej (RAS) i kontrolnej (K).
- Tabela XXVI. Wywiad rodzinny w kierunku RAS a typ aft nawracających.
- Tabela XXVII. Częstość palenia tytoniu przez osoby z grupy badanej RAS i grupy kontrolnej K.
- Tabela XXVIII. Nałóg palenia tytoniu a występowanie poszczególnych typów RAS.

## 9.2. SPIS RYCIN

- Rycina 1: Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w RAS.
- Rycina 2: Schemat diagnostyki różnicowej RAS.
- Rycina 3. Przynależność osób z RAS do poszczególnych grup wiekowych.
- Rycina 3. Występowanie prawidłowego (norma Fe), obniżonego ( $\downarrow$ Fe) i podwyższonego ( $\uparrow$ Fe) poziomu Fe w grupie RAS.
- Rycina 4: Afty Mikulicza na błonie śluzowej przedsionka jamy ustnej.
- Rycina 5: Afta Mikulicza w okolicy wędzidełka wargi dolnej.
- Rycina 6: Afty opryszczkopodobne złane w większe nadżerki w 3 dniu od wystąpienia.
- Rycina 7: Afta Suttona na błonie śluzowej policzka w okolicy kąta warg.
- Rycina 8: Liczba osób, u których stwierdzono obecność aft w poszczególnych lokalizacjach na błonie śluzowej jamy ustnej.
- Rycina 9: Język pobruzdowany u pacjentki z grupy K.
- Rycina 10: Język geograficzny u pacjentki z grupy K.
- Rycina 11: Język atroficzny, kątowe zapalenie warg i złuszczone zapalenie warg u pacjentki z RAS ze stwierdzoną niedokrwistością makrocytarną.
- Rycina 12: Romoidalne pośrodkowe zapalenie języka u pacjentki z grupy K.
- Rycina 13: Linia biała policzka u pacjenta z grupy K.
- Rycina 14: Gruczoły Fordyce'a u pacjentki z grupy K.
- Rycina 15: Opryszczka wargowa i afta mała na wardze górnej.
- Rycina 16: Afty Mikulicza na koniuszku języka i wardze dolnej oraz złuszczone zapalenie warg.
- Rycina 17: Afta Mikulicza oraz język obłożony.
- Rycina 18: Afty opryszczkopodobne i język pobruzdowany.
- Rycina 19: Częstość występowania niedokrwistości w grupach RAS i K z uwzględnieniem płci.
- Rycina 20. Występowanie prawidłowego (norma Fe), obniżonego ( $\downarrow$ Fe) i podwyższonego ( $\uparrow$ Fe) stężenia Fe w grupie RAS.
- Rycina 21. Występowanie prawidłowego (norma Fe), obniżonego ( $\downarrow$ Fe) i podwyższonego ( $\uparrow$ Fe) stężenia Fe w grupie K.
- Rycina 22. Występowanie prawidłowego (norma B<sub>12</sub>), obniżonego ( $\downarrow$ wit B<sub>12</sub>) i podwyższonego ( $\uparrow$ B<sub>12</sub>) stężenia witaminy B<sub>12</sub> w grupie kontrolnej (K).

- Rycina 23. Występowanie prawidłowego (norma B12), obniżonego ( $\downarrow$ wit B12) i podwyższonego ( $\uparrow$ B12) stężenia witaminy B<sub>12</sub> w grupie z RAS.
- Rycina 24: Występowanie prawidłowego (norma wit D), niewystarczającego stężenia witaminy D ( $\downarrow$ wit D) oraz jej niedoboru ( $\downarrow\downarrow$ wit D) w grupie z RAS.
- Rycina 25: Występowanie prawidłowego (norma wit D), niewystarczającego stężenia witaminy D ( $\downarrow$ wit D) oraz jej niedoboru ( $\downarrow\downarrow$ wit D) w grupie kontrolnej.
- Rycina 26: Wywiad rodzinny w kierunku RAS w grupie badanej (RAS) i kontrolnej (K).
- Rycina 27: Częstość palenia tytoniu przez osoby z grupy badanej RAS i grupy kontrolnej K.



### 9.3. KARTA BADANIA

Imię i Nazwisko:  
 Data ur.:  
 Adres, telefon:  
 Płeć: K/M

Data badania:  
 Badający:

#### CZĘŚĆ PODMIOTOWA:

1. Dolegliwości subiektywne ze strony jamy ustnej:

- ból/bolesność (samoistna, dotykowa)       pieczenie  
 nadmierne wydzielanie śliny                       suchość  
 zaburzenia smaku                                                            nieprzyjemny                      zapach                      z                      ust  
 inne.....

2. Rozpoznanie choroby błony śluzowej (dotychczasowe):.....

3. Nasilenie RAS

a) Czasokres choroby:.....

b) Częstotliwość nawrotów:.....

c) Czas trwania 1 epizodu:.....

4. Wywiad rodzinny (RAS w rodzinie):.....

6. Nałogi:.....

7. Nasilenie stresu:.....

7. Rodzaj diety:.....

8. Choroby ogólne i stosowane leki:.....

9. Dotychczasowe leczenie chorób błony śluzowej jamy ustnej:.....

10. Uzupełnienia protetyczne/ortodontyczne.....

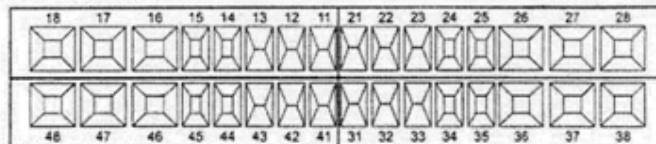
#### CZĘŚĆ PRZEDMIOTOWA:

Stan uzębienia:

O - ząb niewyrżnięty, — - brak zęba, K – korona, ~ - kamień nazębny, P – próchnica, V – ząb do usunięcia, W - wypełnienie

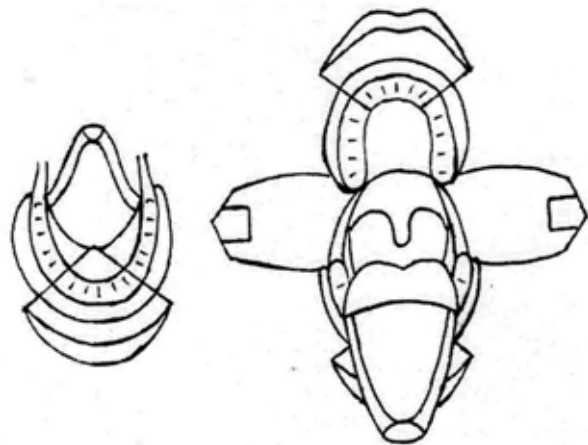
PUWz (.....) = P(.....) + U(.....) + W(.....)

Opis zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej (typ zmiany i lokalizacja):



**Opis zmian patologicznych na błonie śluzowej**

**jamy ustnej (typ zmiany i lokalizacja):**



ROZPOZNANIE:.....

Wskaźnik dziąsłowy GI (0-3)

16	11	24
44	31	36

$$16 + 11 + 24 + 36 + 31 + 44 = \quad /6$$

Wskaźnik płytki PII (0-3)

16	11	24
44	31	36

$$16 + 11 + 24 + 36 + 31 + 44 = \quad /6$$

**BADANIA DODATKOWE:**

- badanie morfologiczne krwi
- poziom Fe w osoczu

tak/ nie  
tak/ nie

data:  
data:

wynik:  
wynik:

## 9.4. OPINA KOMISJI BIOETYCZNEJ



UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym  
Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius  
ul. Fredry 10  
61-701Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60  
fax. (+48 61) 854 61 07  
www.bioetyka.ump.edu.pl

### Uchwała nr 868/14

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz.480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2004r. Nr 53, poz. 533 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 Nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz.U. 2011 nr 82 poz. 451); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznych z Udziałem Ludzi.

*Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu*

**06 listopada 2014 r.**

*rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.*

*Kierownik projektu:*

**dr hab. Elżbieta Szponar**

*Miejsce prowadzenia badań:*

**Klinika Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej UM w Poznaniu**

*Główny badacz:*

**lek. dent. Ewa Krawiecka**

*Członkowie zespołu*

*badawczego:*

**dr Zuzanna Ślebioda**

*Temat badań:*

**„Ocena występowania chorób ogólnoustrojowych w nawracającym aftowym zapaleniu jamy ustnej (RAS), ze szczególnym uwzględnieniem niedoborów żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D”.**

**Dot. Uchwały Komisji Bioetycznej nr 540/14 z dnia 12.06.2014r.**

**Komisja podjęła Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu zmian wprowadzonych do protokołu powyższego badania, polegających na zmianie brzmienia tematu na:**

**„Występowanie nawracającego aftowego zapalenia jamy ustnej w aspekcie chorób ogólnoustrojowych oraz niedoborów żelaza, witaminy B<sub>12</sub> i witaminy D”.**

**Metodyka badania pozostaje bez zmian.**

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński