

Yineleyen Aftöz Stomatitte Psikiyatrik Komorbidite ve Depresyonla İlişki

Mustafa Yıldız*, Gaye Ünal**

* Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

Özet

Yineleyen aftöz stomatit (YAS) oral mukozada yineleyen ülserlerle ve ağrıyla giden kronik yangısal bir hastalıktır. Etiyolojisinde immün bozuklukların rol oynadığı ileri sürülmektedir. Yineleyen perioral herpes lezyonlarıyla ilişkili olarak immün ve nöroendokrin belirteçlerle stres ve duygusal durumlar arasında ilişki vardır. Major depresif bozuklukta da (MDB) immün sistemde bozulmalara sık rastlanmaktadır.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğinde YAS tanısı alan 30 hasta ve Psikiyatri polikliniğinde MDB tanısı alan 30 hasta çalışmaya alındı. YAS hastaları bir psikiyatrist tarafından SCID-I kullanılarak ruhsal bozukluklar açısından, MDB hastaları da bir dermatolog tarafından dermatolojik hastalıklar açısından incelendi.

YAS hastalarında yaşam boyu en sık karşılaşılan psikiyatrik tanı %40 oranında depresif bozukluktu. Aftöz lezyonların alevlenmesi ile psikososyal stresler arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. YAS hastalarının sadece %37'sinde alevlenmeler ile stresler arasında doğrudan bir ilişki saptandı. MDB hastalarında komorbid olarak en sık herpes simpleks infeksiyonu (%67), ikinci sıklıkta da YAS (%50) saptandı.

Birlikte görülme oranı yüksek olan YAS ve MDB arasında immün düzensizliğin yer aldığı bir ilişki olduğu ileri sürülebilir.

Anahtar Kelimeler: Yineleyen aftöz stomatit, stres, depresyon, komorbidite

YıldızM, Ünal G. Yineleyen aftöz stomatitte psikiyatrik komorbidite ve depresyonla ilişki. TÜRKDERM 2003; 37: 28-31

Summary

Background: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a chronic inflammatory disease characterized by painful, recurring ulcerations of the oral mucosa. Immune disturbances have been speculated about in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis. There is a relationship between stress, mood states, and immune and neuroendocrine markers associated with the recurrence of perioral herpes lesions. Major depressive disorder (MDD) is also associated with an inflammatory immune response.

Method: Patients diagnosed as recurrent aphthous stomatitis (n:30) in the Department of Dermatology, and patients with major depressive disorder (n:30) according to DSM-IV criteria in the outpatient clinic of Psychiatry of the Medical Faculty of Kocaeli University have been included in this study. RAS patients have been evaluated by the psychiatrist using SCID I, and patients with MDD have been examined by the dermatologist.

Results: The most prevalent lifetime psychiatric disorder in RAS patients was depressive disorder at the rate of 40%. The relationship between exacerbations of aphthous lesions and psychosocial stressors was not prominent. Only 37% of the RAS patients showed a direct correlation between such exacerbations and the stressors. MDD patients were concurrently diagnosed as herpes simplex infections and RAS (67% and 50% respectively).

Conclusion: The high rate of concordance between RAS and MDD can lead to the conclusion that there is a relationship between two disorders in the basis of immune disturbances.

Key Words: Recurrent aphthous stomatitis, stress, depression, comorbidity

YıldızM, Ünal G. Psychiatric comorbidity in recurrent aphthous stomatitis and its relationship with depression. TÜRKDERM 2003; 37: 28-31

İmmün sistemle ilgili akut ve kronik dermatolojik hastalıklarda stres, anksiyete, depresyon ve immün düzenekler arasındaki ilişkiye dikkat çekilmektedir¹⁻³. Stres, duygusal durumlar, immün ve nöroendokrin belirteçlerle yineleyen perioral herpes lezyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir⁴⁻⁶. Ağız içi yangısal oluşumlar ve yumu-

şak doku patolojilerinde de kişilik özelliklerinin, stres değişkenlerinin, yüksek fiziksel stres algısının rolü olduğu belirtilmektedir⁷. Dermatolojik hastalıkla stres ve duygusal durumlar arasındaki ilişkinin hastalığın oluşumuna neden olmaktan çok yinelemelerinde rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Alındığı Tarih: 14.08.2002 Kabul Tarihi: 14.03.2003

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Mustafa Yıldız, PK: 17, Derince, 41900, Kocaeli
Tel: 0262 233 73 20, 0 542 422 44 24, E-mail: mtfyildiz@kou.edu.tr

Not: 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur.

Kronik dermatolojik rahatsızlıklardan yineleyen aftöz stomatite (YAS) toplumda %20'nin üzerinde rastlanmaktadır. YAS'in etiolojisinde immün sistem düzensizliklerinin (epitelyal antijenlere karşı doğrudan T hücre sitotoksitesi) rolü olduğu ileri sürülmektedir⁹. Yinelemelerle giden bir hastalık olan YAS'te immün yanıtta bozulma ile hastalığın sıkıntı verici yanı sıra bu hastalarda ruhsal bozulmaların daha sık görülmesine neden olabilir. Aynı şekilde immün düzensizliklerin ortaya çıktığı depresyonun kronik formunda ağız içi lezyonların sık görülmesi de beklenir bir durumdur. Stres, anksiyete ve dermatolojik lezyonlar arasındaki ilişkilere dikkat çeken çalışmalara rağmen YAS ve depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada YAS hastalarında yaşam boyu ortaya çıkan ruhsal bozuklukları saptamak ve Major Depresif Bozuklukla (MDB) YAS arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Olası bir ilişki hastalıkların etyolojisinde ya da sürecinde bazı ortak yolları anlamaya ve tedavi yaklaşımlarında yeni boyutları düşünmeye katkıda bulunacaktır.

Gereç ve Y ntem

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında 2000 Eylül - 2001 Eylül döneminde izlenen 30 YAS hastası ile Psikiyatri polikliniğinde izlenen 30 Major Depresif Bozukluk (MDB) hastası çalışma kapsamına alındı. YAS tanısı için hastalığın en az bir yıldır devam etmesi ve yılda en az dört kez yinelemiş olması öl-

çütü kullanıldı⁹. Rutin tedavileri devam eden YAS hastalarından yaklaşık 30 dakika sürecek bir psikiyatrik görüşmeyi kabul eden, araştırma için sözlü onay verenler çalışmaya alındı. Hastalar demografik bilgilerin yanı sıra aftöz stomatitin süresi, başlamasının ve alevlenmesinin olumsuz yaşam olaylarıyla ilişkisi yönünden sorgulandı. Olumsuz yaşam olayları hastaların 'stres doğuran' olarak değerlendirildiği olaylar olup kendi algılamalarına göre değerlendirildi. Örneğin, göç bir hasta için stres doğuran bir olayken bir başkası için sıradan bir olay olabilir. Psikiyatrik bozuklukların saptanması için hastalarla DM-IV SCID I^{10,11} görüşmesi yapıldı. Aynı dönemde MDB tanısı almış olan hastalardan, depresyonları en az altı aydır devam eden ve çalışmaya katılmaya sözlü onay veren 30 hastada dermatolojik muayene ile YAS ve diğer dermatozlar araştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların özellikleri, hastalığın süresi, YAS epizotlarının olumsuz yaşam olaylarıyla (stresler) ilişkisi ve eş-tanı (komorbidite) durumları Tablo I'de verilmiştir.

YAS hastalarının %63.4'ünde ruhsal bozukluğun başlangıcı YAS'e öncelik etmemiş ve YAS sürecinin herhangi bir döneminde ortaya çıkmıştı. YAS hastalarında herhangi bir ruhsal rahatsızlık yaşam boyu %73.3 oranında görülürken en sık karşılaşılan ruhsal hastalık grubunu depresif bozukluk oluşturmuştur. Major depresif bozukluk ve distimik bozukluk (hafif düzeyde kronik

Tablo I: Yineleyen Aftöz Stomatit (YAS) ve Major Depresif Bozukluk (MDB) hastalarında eş-tanı durumları.

Denekler	Hastalığın süresi (ay)	Alevlenmelerle ilişkili olumsuz yaşam olayları	Eş-tanı (YAS için yaşam-boyu, MDB için şu anda)
YAS n: 30 E:15, K:15 Yaş ortalaması 35.5 (22-61)	85.2 (18-205)	Var: n:11, %36.6 Yok: n:19, %63.4	Herhangi bir ruhsal bozukluk n:22, %73.3 Depresif bozukluk (MDB, Distimik bozukluk) n:12, %40.0 Anksiyete bozukluğu n:8, %26.6
MDB n: 30 E:6, K:24 Yaş ortalaması 37.5 (18-64)	26.9 (6-120)	İncelenmedi	Herhangi bir dermatoz n: 22, %73.3 Herpes Simpleks n:20, %66.7 Yineleyen Aftöz Stomatit n:15, %50.0 Diğer dermatozlar n:16, %53.3
E: erkek, K: kadın			

depresyon) hastaların %40'ında saptanmıştır. Ruhsal hastalığı olanlardan yalnızca iki hasta psikiyatrik tedavi görmüş, diğerleri görmemiştir.

MDB hastalarında herhangi bir dermatoz %73.3 oranında saptanırken en sık herpes simpleks infeksiyonuna ve %50 oranında da YAS'e rastlanmıştır. %53.3 oranında karşılaşılan diğer dermatozlardan nörodermatit altı, seboreik dermatit üç, akne bir, artefakt dermatit bir, jeneralize pruritus bir hastada, başka herhangi bir deri hastalığı da dört hastada saptandı. Hiçbir dermatolojik rahatsızlığı olmayan MDB hasta sayısı 8 (%26.6) idi.

Tartışma

Yineleyen aftöz stomatit hastalarında yaşam boyu ruhsal bozukluk görülme ve kronik MDB hastalarında herhangi bir dermatoz görülme oranı aynı şekilde yüksek (%73.3) bulunmuştur. YAS'e ruhsal bozukluklardan depresif bozukluk (MDB ve distimik bozukluk) %40 oranında eşlik ederken, MDB hastalarında da YAS'e %50 oranında rastlanmıştır. MDB hastalarında herpes simpleks infeksiyonunun da sıkça görülmüş olması MDB ve YAS arasındaki ilişkinin doğasının immün sistemle ilgili olduğunu düşündürmektedir. Ortalama 7 yıllık bir YAS sürecinde ortaya çıkan ruhsal bozuklukların çoğunlukla depresyon ve anksiyete ile ilişkili olması immün düzensizliğin her iki hastalık grubunda da bulunabileceğini göstermektedir^{12,13}.

Bizim çalışmamızda YAS başlangıcının ve yinelemelerinin yaşam olayları ya da bireylerin stres olarak algıladıkları etkenlerden çok fazla etkilenmedikleri görülmüştür. Benzer bulguyu gösteren başka çalışmalar da vardır^{14,15}. Çalışmamızda YAS hastalarındaki alevlenmelerde stresli yaşam olaylarının rolü %36.6 oranında saptanmıştır. Bu oran başka bir kronik dermatolojik hastalık olan psoriasisde stres ve plak oluşumu arasındaki ilişkiyi %30¹⁶ ve %40¹⁷ oranında bildiren çalışmalarla benzerdir. YAS'in seyrinde diğer immün sistem hastalıklarında olduğu gibi psikososyal etkenlerin rolü olduğu söylenebilir.

MDB hastalarında (6 aydan uzun süreli) YAS'in sık görülmesi ile depresyonla birlikte immün düzeneklerdeki bozulmanın bireyleri YAS gelişimine yakınlaştırdığı ileri sürülebilir. İletişim araçları nöropeptitler, sitokinler, glukokortikoidler ve diğer moleküller olan nöro-immüno-kutanöz-endokrin ağı¹ bu iki bozukluk arasındaki ilişkide temel rolü oynadığı düşünülebilir. Stresin gecikmiş tip hipersensitivite tepkileri üzerine etkili olduğu depresyon ve diğer nevrotik durumlarda gösterilmiştir¹⁸. Glukokortikoidlerin ve katekolaminlerin hücre fonksiyon ve T

hücreleri ile makrofajların ayrılaşmaları üzerine düzenleyici etkileri olduğu bilinmektedir¹⁹. MDB hastalarının önemli bir kısmında görülen kortizol düzeyindeki yükselme²⁰ immün etkinliği baskılayarak²¹, 'natural killer' hücre aktivitesini azaltarak²², belki de hücre geçirgenliğini bozarak² immünolojik bozukluklara neden olmaktadır. MDB'un hem stres algısını artırarak hem de kortizol yükselmesi, immünglobulin işlev bozulmaları gibi biyolojik değişkenlerle YAS'in oluşumu ve sıkça yinelemesine katkıda bulunduğu iddia edilebilir. Bu hasta grubunda YAS yanı sıra herpes simpleks lezyonlarının da sık görülmesi bu savı doğrulamaktadır. Ruhsal bozukluğun tedavisi olasılıkla YAS'in sürecini de olumlu yönde etkileyecektir. Ruhsal sorun öyküsü olan YAS hastalarında psikotrop ilaç kullanımının tedaviye önemli bir katkısı olduğunu vurgulayan çalışma²³ bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmanın sonuçlarına göre YAS ve depresif bozukluk arasında, ekseninde immün düzensizliğin rol oynadığı güçlü bir ilişki olduğu ileri sürülebilir. YAS hastalarının ruhsal bozukluk, kronik MDB hastalarının da YAS yönünden sorgulanmaları dermatoloji ve psikiyatri bölümleri arasındaki işbirliği ile hastaların tedavilerine önemli katkıda bulunacaktır.

MDB'un YAS'in yinelemelerindeki rolü (sıklığı ve şiddeti üzerine etkisi) ve YAS hastalarında MDB'a yakınlaştırmacı etkenlerin araştırılması uzun izleme çalışmalarıyla gerçekleştirilebilir. YAS hastalarında kişiyi depresyondan koruyucu önlemlerin alınması olasılıkla YAS'in sıklığı ve şiddeti üzerinde olumlu etki yapacaktır. MDB hastalarında YAS ya da başka bir bedensel hastalığın iyileşmesinde depresyon tedavisinin hemen yapılmasının önemli katkısı olacağı unutulmamalıdır.

Bu çalışmada karşılaştırma grubu kullanılmamıştır. Daha fazla hasta sayısı ile karşılaştırma grubu kullanılarak yapılacak çalışmaların YAS ve depresyon arasındaki ilişkiye cinsiyet farklarını da gözleterek yeni açılımlar getireceği söylenebilir.

Kaynaklar

1. O'Sullivan RL, Lipper G, Lerner EA: The neuro-immuno-cutaneous-endocrine network: Relationship of mind and skin. Arch Dermatol, 1998;134:1431-1435.
2. Garg A, Chren MM, Sands LP, ve ark.: Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. Implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. Arch Dermatol, 2001;137:53-59.
3. Tausk FA: Stress and the skin. Arch Dermatol, 2001;137:78-82.
4. Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, ve ark.: Immune, stress, and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. Oral

- Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998;86:48-54.
5. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM: Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*, 1996;25:357-159.
 6. Buajeeb W, Laohapand P, Vongsavan N, ve ark: Anxiety in recurrent aphthous stomatitis patients. *J Dent Assoc Thai*, 1990;40:243-258.
 7. Minneman MA, Cobb C, Soriano F, Burns S, Schuchman L: Relationships of personality traits and stress to gingival status or soft-tissue oral pathology: An exploratory study. *J Public Health Dent*, 1995;55:22-27.
 8. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*, 2. Ed. Berlin Springer, 1996;1163-1194.
 9. Archard HO: Disorders of the mucocutaneous integument. *Dermatology in General Medicine*. Ed. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K ve ark 3. Ed, New York, Mc Graw Hill Book Co. 1987;1152-1239.
 10. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, ve ark.: Structured Clinical Interview for DSM-IV Clinical Version (SCID-I/CV). American Psychiatric Press, Washington D.C., 1997.
 11. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, ve ark.: DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşmenin Türkçe'ye Uyarlanması ve Güvenilirlik Çalışması. *İlaç ve Tedavi Dergisi*. 1999;12:33-36.
 12. Rothermundt M, Arolt V, Peters M, ve ark: Inflammatory markers in major depression and melancholia. *J Affect Disord*. 2001;63:93-102.
 13. Kokai M, Kashiwamura S, Okamura H, ve ark.: Plasma interleukin-18 levels in patients with psychiatric disorders. *J Immunother* 2002;25 (Suppl 1):68-71.
 14. Andrews VH, Hall HR: The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med*. 1990;52(5):526-535.
 15. Pedersen A: Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *Oral Pathol Med* 1989;18:119-122.
 16. Farber EM, Nall ML: The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148:1-18.
 17. Farber EM, Bright RD, Nall ML: Psoriasis: a questionnaire of 2144 patients. *Arch Dermatol*. 1968;98:248-459.
 18. Hickie I, Hickie C, Lloyd A, ve ark.: Impaired in vivo immune responses in patients with melancholia. *Br J Psychiatry*, 1993;162:651-657.
 19. Chrousos GP: The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med*, 1995;332:1351-1362.
 20. Leonard BE: The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol, Biol Psychiatry*, 2001;25:767-80.
 21. Petitto JM, Evans DL: Behavior and immunity. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Ed. Sadock BJ, Sadock WA. Volume II, Seventh Edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 2000;1846-1849.
 22. Frank MG, Hendricks SE, Bessette D, ve ark.: Levels of monocyte reactive oxygen species are associated with reduced natural killer cell activity in major depressive disorder. *Neuropsychobiology*, 2001;44:1-6.
 23. Yaacob HB, AbHamid J: Use of antidepressants in aphthous ulceration-a clinical experience. *Dent J Malays*, 1985;8:33-38.