

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT'Lİ HASTALARDA TİROİD
FONKSİYON TESTLERİ VE TİROİD OTOANTİKOR
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İlknur YORGUN ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ÖMER ÇALKA
VAN-2010**

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT'Lİ HASTALARDA TİROİD
FONKSİYON TESTLERİ VE TİROİD OTOANTİKOR DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlknur YORGUN ÖZDEMİR
UZMANLIK TEZİ

Jüri Başkanı

Üye

Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince deneyimlerini bizlerle paylaşan, eğitimime ve tezime olan katkılarından dolayı tez danışmanım Sayın hocam **Doç. Dr. Ömer ÇALKA**'ya

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, her zaman destek ve yardımlarını gördüğüm Sayın hocam **Doç. Dr. Necmettin AKDENİZ**'e

Tezime olan katkılarından dolayı Sayın hocam **Yrd. Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ** ve Sayın hocam **Doç. Dr. Mustafa ÖZTÜRK**'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, **Uzm. Dr. Serap Güneş BİLGİLİ**, **Uzm. Dr. Halil İbrahim YAVUZ**, **Uzm. Dr. Yavuz YEŞİLOVA**, **Uzm. Dr. Hatice UCE ÖZKOL**, **Uzm. Dr. Göknur ÖZAYDIN YAVUZ**, **Uzm. Dr. Sıraç AKTAR**, **Dr. İlhan ÇEÇEN**, **Dr. Faruk ALTUN**, **Dr. Serhat ÖZDEMİR**, **Dr. Sevda ÖNDER**, **Dr. Yuhanize TAŞ DEMİRCAN**'a

Başta Sayın **Eylem YÜZKAT** olmak üzere tüm Dermatoloji servisi hemşire ve personeline

Desteklerini, dualarını eksik etmeyen **YORGUN** ve **ÖZDEMİR** ailelerine

Bana her konuda destek olan eşim **Kazım ÖZDEMİR** ve canımdan çok sevdiğim kızım **Eylül Yaren ÖZDEMİR**'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2. 1. TANIM.....	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	3
2.3.1. Minör Aftöz Ülserler.....	3
2.3.2. Majör Aftöz Ülserler.....	4
2.3.3. Herpetiform Aftöz Ülserler.....	5
2.4. ETİYOLOJİ.....	6
2.4.1. Predispozan Faktörler.....	7
2.4.1.1. Travma.....	7
2.4.1.2. Emosyonel Stres.....	7
2.4.1.3. Mikrobiyal Faktörler.....	8
2.4.1.3.1. Bakteriyel Ajanlar.....	8
2.4.1.3.2. Viral Ajanlar.....	9
2.4.1.4. Genetik Faktörler.....	10
2.4.1.5. Kimyasal Maruziyet ve Gıdalar.....	12
2.4.1.6. İlaç Reaksiyonları.....	13
2.4.1.7. Hormonal Dengesizlik.....	13
2.4.1.8. Sigara İçme Alışkanlıkları.....	14
2.4.1.9. İmmünolojik bozukluklar.....	14
2.4.1.10. Peroksidasyon Reaksiyonları	16
2.4.2. RAS ile Birliktelik Gösteren Sistemik Hastalıklar.....	17
2.4.2.1. Behçet Hastalığı.....	17
2.4.2.2. Ulkus Vulva Akutum.....	18
2.4.2.3. Gastrointestinal Hastalıklar.....	18
2.4.2.4. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları.....	19
2.4.2.5 HIV'e Eşlik Eden RAS.....	21
2.4.2.6 Reiter Sendromu.....	21
2.4.2.7 Magic Sendromu.....	21

İÇİNDEKİLER (devamı)

2.4.2.8 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit; PFAPA sendromu.....	22
2.4.2.9 Sweet Sendromu.....	22
2.4.2.10 Siklik Nötropeni	22
2.5. İMMÜNOPATOGENEZ.....	23
2.6. KLİNİK SEYİR.....	27
2.6.1. Prodrom Evresi.....	27
2.6.2. Ülseratif Evre.....	27
2.6.3. İyileşme Evresi.....	28
2.7. HİSTOPATOLOJİ.....	29
2.7.1 Ülser Alanı.....	29
2.7.2. Ülserin Lateralindeki Alan.....	29
2.8. TANI.....	29
2.9. AYIRICI TANI.....	30
2.9.1. Behçet Hastalığı.....	31
2.9.2 Travmatik Lezyonlar.....	31
2.9.3. İnfeksiyonlar.....	31
2.9.4. Vezikülobüllöz Hastalıklar.....	34
2.9.5. İlaçlarla İlişkili Oral Ülserler.....	35
2.9.6. Dermatolara ve Sistemik Hastalıklara Eşlik Edebilen Oral Ülserler.....	36
2.9.7. Malign Lezyonlar.....	37
2.9.8. Hematolojik Hastalıklar.....	37
2.9.9. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	37
2.10. PROGNOZ.....	38
2.11. TEDAVİ.....	38
2.11.1. Topikal Tedaviler.....	39
2.10.1.1. Antimikrobiyal Ajanlar.....	39
2.10.1.2. Kortikosteroidler.....	40
2.10.1.3. Analjezik ve Anestezikler.....	41
2.10.1.4. İmmünmodülatörler.....	41
2.10.1.5. Diğer Antiinflamatuvar Ajanlar.....	41
2.10.1.6. Fiziksel Yöntemler.....	42
2.10.2. Sistemik Tedavi.....	42

İÇİNDEKİLER (devamı)

2.10.2.1. Kolşisin.....	42
2.10.2.2. Pentoksifilin.....	43
2.10.2.3. Kortikosteroidler ve Azatiyoprin.....	44
2.10.2.4. Dapson.....	44
2.10.2.5. Levamizol.....	45
2.10.2.6. Talidomid.....	45
2.10.2.7. Diğer Ajanlar.....	45
3. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI.....	46
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
İstatistik Analiz.....	49
5. BULGULAR.....	50
6. TARTIŞMA.....	55
7. SONUÇ.....	62
ÖZET.....	63
SUMMARY.....	65
KAYNAKLAR.....	66
ÖZGEÇMİŞ.....	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACE:** Anjiotensin Konverting Enzim
Anti-TPO : Anti-tiroid Peroksidaz
Anti-TG: Anti-tiroglobulin
BH: Behçet Hastalığı
BP: Bülloz Pemfigoid
C: Kompleman
CMV: Sitomegalovirüs
ÇH: Çölyak Hastalığı
DİF: Direkt İmmün Floresan
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
EBV: Epstein Barr Virüs
EEB: Edinsel Epidermolizis Bülloza
EM: Eritema Multiforme
ELİSA: Enzim-Bağlı İmmün Assay
FXIIIa+: Faktör XIIIa pozitif
FGF: Fibroblast Büyüme Faktör
γ/δ: gamma/delta
GM-CSF: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
GH: Graves Hipertiroidi
GP: Glutatyon Peroksidaz
HAÜ: Herpetiform Aftöz Ülserler
HHV: Human Herpes Virüs
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA: İnsan Lökosit Antijen
HSV: Herpes Simpleks Virüs
Hp: Helikobakter Piloni
HT: Hashimoto Tiroiditi
ICAM: İnterselüler Adezyon Molekülü
IFN: İnterferon
Ig: İmmunglogulin
IŞP: Isı Şok Proteini
IL: İnterlökin

SİMGELER VE KISALTMALAR (devamı)

kDa: Kilo Dalton

MHC: Büyük Doku Uyumu Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MiAÜ: Minör Aftöz Ülserler

MjAÜ: Majör Aftöz Ülserler

NK: Doğal Öldürücü

NSAİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar

OH: Otoimmün Hastalıklar

OTH: Otoimmün Tiroid Hastalıkları

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PNL: Polimorf Nukleuslu Lökositler

PV: Pemfigus Vulgaris

RAS: Reküren Aftöz Stomatit

S: Streptokokus

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SJS: Stevens-Johnson Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SLS: Sodyum Lauril Sülfat

SOD: Süperoksit Dismutaz

sT3: Serbest Triiodotironin

sT4: Serbest Tiroksin

TEN: Toksik Epidermal Nekroliz

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TT3: Total Triiodotironin

TT4: Total Tiroksin

USG: Ultrasonografi

ÜA: Ürik Asit

VCAM: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VZV: Varisella Zoster Virüs

RESİMLER

Resim-1 Minör aftöz ülser görüntüsü.....	4
Resim-2 Majör aftöz ülser görüntüsü.....	5
Resim-3 Herpetiform aftöz ülser görüntüsü.....	6
Resim-4a Ülseratif evre histopatolojik görüntüsü.....	28
Resim-4b Ülserin altındaki vaskülit görüntüsü.....	28

TABLolar

Tablo-1. Hasta grubu yaş bakımından cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.....	50
Tablo-2. Kontrol grubu yaş bakımından cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.....	50
Tablo-3. Hastalık süresi ve hormon değerleri cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler.....	51
Tablo-4. Hasta ve kontrol grupları tiroid hormon ve otoantikor düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler.....	52
Tablo-5. Hasta grubu Pearson korelasyon katsayıları.....	52
Tablo-6. Kontrol grubu Pearson korelasyon katsayıları.....	53
Tablo-7. Hasta grubunda tiroide nodül durumuna göre tanımlayıcı istatistikler.....	54

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelen ve Yunanca bir sözcük olan ‘aft’ kelimesi, ilk defa Hipokrat (M.Ö. 460–370) tarafından oral ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır (1). Rekürren Aftöz Stomatit (RAS), oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir (2). Tek veya çok sayıda, net sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, tekrarlayıcı, ağrılı, minör, majör veya herpetiform ülserler ile karakterize, inflamatuvar bir hastalık olan RAS, nüfusun %5-25’inde görülür. Hastalık genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde başlar ve ömür boyu devam edebilir (1).

RAS’ın etiyolojisi hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamaktadır. Günümüzde idiyopatik olarak veya birçok tetikleyici faktörün etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal ve sistemik faktörler ile genetik, immünolojik ve mikrobiyal faktörlerin hepsi RAS patogenezinde rol oynayabilmektedir (3).

Son zamanlarda RAS’ların otoimmün kökenli olduğunu destekleyen oldukça önemli kanıtlar bulunmaktadır. Aftöz ülserli hastaların dolaşımında, oral mukozaya karşı aktive olan hümorale antikorlar ve duyarlanmış T lenfositlerinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hümorale antikorlar sabit düzeyde kalmasına rağmen, aktif T lenfositlerin ülserasyonun başlangıcından hemen önce hızlı proliferasyon fazına geçtiği de gösterilmiştir. Etkilenmiş hastaların lenfositlerinin oral epitelyal hücreler üzerinde toksik etkisi olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle aftöz ülser oluşumunda bir dereceye kadar otoimmün mekanizmanın saptandığı ortaya çıkmaktadır (4).

Bununla birlikte tiroide bezinin birçok sistemik ve otoimmün hastalıkta etkilendiği bilinmektedir. Buna ek olarak tiroide bezinin kendi patolojileri de birçok organ ve sistemde bozukluk ve hastalıklara neden olmaktadır (5).

Bu çalışmada otoimmün zeminde gelişebileceği düşünülen RAS’ta tiroide fonksiyon testlerini ve tiroide otoantikor düzeylerini değerlendirerek tiroide bezinin etkileneş olup olmadığını saptamayı ve RAS etiyolojisinde yer alan otoimmün etiyopatogenezi destekleyebilecek bulguların varlığını araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

RAS, periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan, belirgin sınırlı, eritematöz halosu ve gri ya da sarı bir zemini olan, yuvarlak ya da oval ülserler ile karakterize, sık görülen bir hastalıktır (6). RAS ülserleri tek veya çok sayıda olabilir ve yılda birden fazla sayıda tekrarlar (7). Genellikle çocukluk ve ergenlik dönemlerinde başlamakta ve görülme sıklığı yönünden 10-19 yaşlar arasında pik yapmaktadır (8). Bu yüzeysel ve yuvarlak ülserler esas olarak keratinize olmayan mukozayı içeren inflamasyon şeklinde tanımlanabilir (9). Hastaların çoğunda uzun süreli ülsersiz periyotlar izlenir ve yılda birkaç kez görülen minör, majör veya herpetiform aft dönemleri ortaya çıkabilir (10).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

RAS, oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir (2). Yaklaşık olarak kadınların %50'si ve erkeklerin %40'ı hayatları boyunca iki veya daha fazla kez aftöz stomatit geçirmişlerdir (11). Toplumda en az beş kişiden birinin etkilendiği bildirilmektedir (12).

Toplumda %5-25 oranında görülmektedir. Sınav dönemindeki öğrenciler gibi seçilmiş bazı gruplarda prevalansı %50'nin üzerine çıkmaktadır (1). Tıp ve diş hekimliği fakültelerinde okuyan üniversite öğrencileri arasında yapılan çalışmalarda RAS sıklığı %31-66 arasında değişkenlik göstermiştir (8). Ülkemizde Çiçek ve ark.nın 11.360 kişiyi içeren çalışmasında lezyon varlığı olanlar %2.7, iki yıllık hikayesi olanlar %22.8 ve toplam RAS prevalansı %25.5 olarak tespit edilmiştir (13).

RAS her iki cinsiyeti de etkilemektedir. Brody ve Silberman (1969) çalışmalarında bu ülserasyonların kadınlarda erkeklere nazaran 2/1 oranında daha fazla görüldüğünü vurgulamışlardır (12). Wilhelmsen ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada Axell ve Henricsson'la (1985) benzer olarak RAS sıklığını kadınlarda (%54.84) erkeklere (%45.16) oranla daha yüksek olarak tespit etmişlerdir (14).

RAS sosyoekonomik seviyesi yüksek olan gruplar arasında daha fazla olmakla birlikte en sık 10-19 yaşlar arasında görülmektedir (15). Yaş ilerledikçe sıklık ve şiddette azalma eğilimi göstermektedir. RAS hastalarının yaklaşık %80'inde lezyonlar 30 yaşından önce ortaya çıkmaktadır (1).

Hastaların % 40'ından fazlasında aile öyküsü vardır. Hem annede hem de babada RAS varsa çocukta RAS görülme ihtimali artmaktadır. Fakat RAS ile birliktelik gösteren belirli bir HLA haplotipi bulunamamıştır (15).

2.3. KLİNİK ÖZELLİKLER

RAS'ın üç farklı klinik görünümü tanımlanmıştır. İsimlendirme lezyonların klinik boyutları ya da görünümüleriyle ilişkilidir (1). Lehner'in (1968) 210 hastadan oluşan bir çalışmada RAS'ı tanımlamasının ardından Cooke (1969) RAS lezyonlarını üç grupta sınıflamıştır. Bunlar:

- 1- Minör Aftöz Ülserler (MiAÜ)
- 2- Major Aftöz Ülserler (MjAÜ)
- 3- Herpetiform Ülserlerdir (HAÜ) (16).

2.3.1. Minör Aftöz Ülserler

İlk olarak 1898 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından tariflendiğinden Mikulicz aftları olarak da bilinen MiAÜ, tüm aftöz lezyonların %75-85'ini oluşturmaktadır (1). Lezyonlar yanma, batma gibi prodromal semptomlarla ve eritematöz bir makül gelişimi ile başlar. Sonra bu makül, sarımsı-beyaz kaldırılabilen fibrinopürülan membran ile kaplı ve eritematöz bir sınırla çevrili ülserasyona dönüşürler (3). Aftöz ülserlerin sayıları 10'dan azdır ve genellikle bir ile üç arasındadır (17). MiAÜ'ler 8-10 mm den büyük olmayıp 10-14 gün içinde (ortalama 12 gün) skar bırakmadan iyileşirler (1). **(Resim-1)** En çok dudak mukozasında olmak üzere yanak, ağız tabanı, dilin ön ve yanları olmak üzere oral kavitenin keratinize olmayan

mukozasının tümünde görülebilmektedirler (1). Oral kavitenin daha çok ön kısmı tutulur, tonsiller bölge ve farinks yerleşimi ise çok nadirdir (18).



Resim-1: Minör Aftöz Ülser (20)

2.3.2. Majör Aftöz Ülserler

İlk kez 1911 yılında Sutton tarafından “Periadenitis Mukoza Nekrotika Rekürrens (PMNR)” şeklinde tariflendiğinden Sutton hastalığı olarak da bilinir (18). Minör tükürük bezleri üzerindeki mukozayı tutmaya eğilimlidirler. Tüm aftöz olguların yaklaşık %10-15’i MjAÜ’dir ve genellikle puberteden sonra başlar. Genellikle daha derin ve ağrılıdır. Kabarıklık, düzensiz kenarları olup sıklıkla bir cm’yi aşarlar (1). **(Resim-2)** Skar bırakarak iyileşirler. İyileşmeleri için gereken süre 6 haftanın üzerindedir ve sayıları 10’dan azdır (17). Dudaklar, yumuşak damak ve boğaz görüldüğü yerlerdir (1, 19). Nadiren ateş, disfaji ve kırgınlık eşlik edebilir (1).



Resim-2: Majör Aftöz ülser (20)

2.3.3. Herpetiform Aftöz Ülserler

HAÜ daha nadirdirler ve tüm RAS'lıların %5-10'unu oluşturmaktadırlar. Ağız içi herpes simpleks lezyonlarına benzer şekilde çok sayıda (5-100), 1-3 mm ebatlarında, grup yapan, yuvarlak, küçük, ağrılı ülserler olarak görülürler (1). **(Resim-3)** HAÜ'ler kadınlarda daha sıktır ve diğer RAS tiplerinden daha geç başlangıç yaşına sahiptirler (20). Keratinize olmayan oral mukozanın her yerinde tutulum olabilirse de en çok dilin lateral bölgesi ve ağız tabanında oluşurlar. Gri renkteki herpetiform aftların etrafında eritemli halka yoktur (21). Genellikle 10-14 günde iyileşirlerse de bu süre bir aya kadar uzayabilmektedir (1). Bazen birleşerek daha büyük bir ülseratif lezyon yapabilirler ve bu durumda skar ile iyileşirler. Küçük boyutlu olmalarına rağmen çok ağrılıdırlar. Yemeyi ve konuşmayı zorlaştırabilirler (21).



Resim-3: Herpetiform Aftöz Ülser (20)

Hastalık klinik seyrine göre basit veya kompleks aftozis olarak da incelenebilir (22). Basit aftozis; yıl içinde uzun bir ülsersiz periyot ile birlikte yılda iki-dört defa gibi az sayıda minör, majör veya herpetiform aftların görülebildiği formdur. Kompleks aftozis ise eski lezyonlar iyileşirken yenilerinin çıktığı neredeyse sürekli bir hastalık aktivitesinin olduğu ya da sistemik hastalıklarla beraberlik gösteren formdur (1). Jorizzo kompleks aftları Behçet hastalığı olmaksızın, üç veya üçten fazla tekrarlayan oral aftlar veya oral ve genital aftlar olarak tanımlamıştır (23).

2.4. ETİYOLOJİ

Kapsamlı araştırmalara rağmen RAS'ın kesin nedeni henüz belli değildir ve tek bir etiyolojik faktöre ait kanıt yoktur. Muhtemelen birçok predispozan faktör ve immünolojik temelle birlikte etiyolojisi multifaktöryeldir. İmmünolojik bileşenler eşlik eden bir ya da daha fazla faktörle ve durumla RAS'a neden olabilir (1).

2.4.1. Predispozan Faktörler

2.4.1.1. Travma

Mukozal bariyer aftöz stomatitten korunmada önemli rol oynar. Bu nedenle aftöz ülserler genellikle keratinize olmayan mukozada yerleşim göstermektedir (3). RAS hikayesi olan duyarlı kişilerde keskin, sert gıdaların çiğnenmesi, diş fırçalama, dental anestezi enjeksiyonları gibi iyatrojenik travmalar ve dudak veya yanak ısırma aftöz ülserleri provoke edebilmektedir (1, 3). Travmanın mukozal bariyeri lokal olarak ortadan kaldırarak bakteri ve alerjen girişine izin verdiği ve aftöz stomatitlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabildiği düşünülmektedir (3). Diş protezi kullanan hastalarda protezden kaynaklanan devamlı travmaya rağmen RAS'ın nadir görülmesi dikkat çekicidir. Bu durum, hastalardaki ileri yaşın ve protezlerden kaynaklanan devamlı mikro travmanın yol açtığı keratinizasyon artışına bağlı olabilir (1).

Wray ve ark.nın yaptıkları çalışmada, RAS'lı 30 hastada ve 15 kontrol grubu olgusunda bukkal mukoza sütür ile hasarlanıp tenekulum ve hipodermik iğne ile penetre edilmiş ve oluşturulan her 6 lezyon 7 gün boyunca ülser gelişimi açısından gözlenmiştir. RAS'lı 13 hastada ülser gelişimi gözlenirken kontrol grubunda ülsere rastlanmamıştır. Mekanik olarak indüklenen bu ülserler daha küçük olmaları ve daha hızlı iyileşmeleri dışında klinik olarak RAS'tan ayırt edilememiştir. Bu bulgular aftöz stomatite duyarlı olan kişilerde oral mukozada mekanik hasarın ülserasyona yol açabileceğini doğrulamaktadır (24).

2.4.1.2. Emosyonel Stres

Emosyonel sıkıntılar ya da stresin RAS epizodlarının gelişimini provoke edebileceği belirtilmiştir. Ship ve ark. (1960) tarafından yapılan bir çalışmada, sınav dönemindeki öğrencilerde günlük yaşamlarına oranla aftöz ülser insidansında artış olduğu bildirilmiştir. Bazı RAS hastalarının antidepresan tedaviden yarar görmelerine rağmen, aftöz bir uyarıcı olarak stresin kesin mekanizması henüz anlaşılamamıştır (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada RAS hastalarında herhangi bir ruhsal rahatsızlık yaşam boyu %73.3 oranında görülürken en sık karşılaşılan psikiyatrik tanı %40

oranında depresif bozukluk olarak saptanmıştır. Olguların %37'sinde alevlenmeler ile stres arasında doğrudan bir ilişki tespit edilmiştir. Hastaların %63.4'ünde ise ruhsal bozukluk RAS'a öncelik etmemiş ve RAS sürecinin herhangi bir döneminde ortaya çıkmıştır (25). Bir çalışmada nedeni saptanamayan aft grubuyla hematolojik eksikliklere bağlı aft gelişen grup arasında anksiyete ve oral sekresyonda kortizol düzeyi karşılaştırılmış ve nedeni saptanmayan grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Başka bir çalışmada 22 RAS tanılı hasta, aft varken ve remisyon dönemlerinde anksiyete ölçekleri ile değerlendirmiş; hastalık dönemlerinde anksiyete düzeyi daha yüksek olarak bildirilmiştir. Görpelioğlu ve ark.nın yaptıkları çalışmada da RAS'lı grupta anksiyete ölçekleri değerlendirilmesinde sağlıklı bireylerden daha yüksek oranda anksiyete düzeyleri saptanmıştır (26).

2.4.1.3. Mikrobiyal Faktörler

Lokal mikrobiyal bir etken, RAS'ta neden sadece oral mukozanın etkilendiğini açıklayabilir. Bununla beraber belirsiz bir ailesel birliktelikten başka aynı anda çok sayıda kişide görüldüğüne dair bir veri olmadığından RAS için infeksiyöz bir temel pek olası görünmemektedir (6).

2.4.1.3.1. Bakteriyel Ajanlar

Graykowski ve ark. (1966) L-formu streptokokal bakteriler olan *Streptokokus (S) sanguis* ve *S.mitis*'i aftöz ülser lezyonundan izole etmişlerdir. *S. sanguis* ile yakın ilişkili olan *S. Oralis*'in kontrol örneklerinde yaklaşık %50 oranında saptanırken RAS'lı hastaların yalnızca %29'unda saptanması, etiyolojik bir ajan olmasının pek mümkün olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte oral mukozanın *S. sanguis* ile ortak bir antijene sahip olabileceği ve bunun oral mukozaya karşı otoantikorların oluşmasına yol açabileceği öne sürülmüştür (1).

Mikrobiyal 65 kDa'luk ısı şok proteini (İŞP) ile 60 kDa'luk insan mitokondriyal İŞP'si arasında bir derece çapraz reaktivite vardır (27). RAS'lı hastalarda İŞP'ye karşı gelişen antikorların serum seviyelerinde anlamlı yükselme tespit edilmiştir (6). RAS hastalarındaki lenfositler remisyon döneminin aksine ülseratif evrede 65-kDa'luk mikobakteriyel İŞP'nin 91-105 arasındaki peptit epitoplara karşı belirgin olarak artmış

lenfoproliferatif yanıt gösterirler. RAS'ın mitokondriyal IŞP ile çapraz reaksiyona giren *S. Sanguis* 'in antijenlerine karşı T hücre aracılı bir yanıt olduğu ve oral mukozal hasarı indüklediği öne sürülmüştür (6). Bazı araştırmacılar da herhangi bir hücre tipindeki stresin IŞP'lerin hızlı upregülasyona neden olabileceğini ve bunun da T hücrelerini uyarabileceğini iddia etmişlerdir (27). Günümüzde yapılan çalışmalarda, RAS'lı hastalarda streptokoklara yönelik serum antikor seviyelerinde herhangi bir artış gözlenmemesi ve bakterilere karşı lenfosit transformasyon artışının olmaması bu bakterilerin RAS ile direkt bir ilişkinin bulunmadığını düşündürmektedir (3).

Dental plaklarda ve sağlıklı kişilerin tükürüklerinde izlenebilen *Helikobakter pilori*'nin (Hp) oral ülserasyonların ve RAS'ın sebebi olabileceği düşünülmüştür (1). Ancak serolojik testlerin sonucunda Hp'nin RAS gelişiminde etiyolojik bir önemi yok gibi görünmektedir. Birek ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada 32 RAS lezyonunun 23'ünde polimeraz zincir reaksiyonunu (Polymerase chain reaction, PCR) kullanarak Hp Deoksiribonükleik asit (DNA)'ini göstermişlerdir. Ancak daha sonraki bir çalışmada RAS hastalarından alınan 12 örnekte Hp kültüründe üreme olmamıştır (27). Ülkemizde Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 29 RAS tanılı hasta ve 15 sağlıklı kontrolde Enzim-bağlı immün assay (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELİSA) ile serumda Hp'ye spesifik IgG ve IgM antikorları araştırılmış, hastaların % 55.2'sinde IgG ve % 3.4'ünde IgM; kontrollerin ise %53.3'ünde IgM pozitifliği tespit edilmiş ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (28). Filiz ve ark.nın yaptıkları çalışmada ise benzer şekilde antikor düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmezken, antrumdan ve korpustan endoskopi yoluyla alınan materyallerde histopatolojik olarak Hp varlığı araştırılmış, RAS'lı hastaların % 83'ünde ve kontrol grubundaki olguların % 64'ünde Hp varlığı gösterilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gastrik Hp'nin gastroözefajiyel reflü yoluyla oral mukoazaya ulaşabileceği ve RAS patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (29).

2.4.1.3.2. Viral Ajanlar

Çeşitli araştırmacılar tarafından RAS etiyolojisinde viral bir neden olduğu öne sürülmüş ve viral antijenik stimulusun çoğu hastada mukozanın immün aracılıklı sitotoksik yıkımında primer tetikleyici faktör olabileceği belirtilmiştir (3). Sallay ve ark.

(1973) oral aftlardan adenovirüsleri izole etmişlerdir. Ancak RAS'ta adenovirüslere karşı herhangi bir antikor yanıtı tespit edilmemiştir. RAS'ın insan herpes virüs (human herpes virus, HHV) 1-6 ile olası birlikteliği tartışılmıştır (6). Studd ve ark. (1991), RAS hastalarında, oral aftlardan alınan 11 biyopsinin yalnızca ikisinde herpes simpleks virüs (herpes simplex virus, HSV)-1 DNA'sını saptamışlardır (27). RAS hastalarının yalnızca üçte biri HSV seropozitif ve HSV PCR ile nadiren lezyonel dokudan izole edilebilir. Ayrıca viral infeksiyonlarda yükselme eğilimi gösteren interferon (IFN)- γ RAS'ta artmamıştır (6).

Yapılan çalışmalarda RAS'lı hastalarda kontrol gruplarına kıyasla varisella zoster virüs (varicella zoster virus, VZV) ve sitomegalovirüse (cytomegalovirus, CMV) karşı daha yüksek IgM titreleri saptanmıştır. RAS ve Behçet hastalarından alınan oral ülser biyopsi örneklerinde VZV-benzeri DNA, CMV-DNA ve ebstein-bar virüs (Epstein-Barr virus, EBV) DNA gösterilmiştir. Bununla birlikte oral ülser biyopsilerinin hiçbirinde VZV kültüre edilememiştir ve smearlerin hiç birinde VZV antijeni gösterilememiştir (27). Yapılan başka bir çalışmada HHV-6 IgM, 22 RAS olgusunun 21'inde pozitif olarak tespit edilirken CMV ve VZV IgM ve IgG antikorları kontrol grubundan farksız bulunmuştur (30). RAS'ta HHV-6 ve HHV-7 DNA'sı gösterilememiş olsa da HHV-8 DNA'sı İnsan immün yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ile ilişkili oral ülserlerde mevcuttur (6). HSV, VZV, CMV, EBV ve HHV-6'nın RAS'taki rolleri çelişkilidir (27).

Sonuç olarak mikroorganizmaların RAS'ın etiyolojisindeki rolleri tartışmalıdır. RAS lezyonları genelde antibakteriyel ve antiviral tedavilere cevap vermeseler bile topikal veya sistemik steroidlere ve diğer immünsüpresif ilaçlara cevap verebilirler. Bu da aftöz ülserlerin non-infeksiyöz inflamatuvar mekanizmanın bir sonucu olduğunu düşündürür. Viral veya bakteriyel tutulum, etiyolojik bir faktör olmaktan ziyade RAS için immün bozukluk yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir (1). RAS'ın multipl etiyolojili non-spesifik bir yanıt olması ve mukozal inflamasyonda en son ortak yolağı temsil etmesi olasıdır (27).

2.4.1.4. Genetik Faktörler

Etiyolojide otoimmün bileşenin varlığı RAS'ın genetik olarak belirlenebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır (2). Genetik faktörler RAS gelişiminde önemli role sahiptir

ve RAS hastalarının % 24-46'sında pozitif aile hikayesi vardır (31). Yapılan çalışmalarda aile içinde RAS oluşumuna eğilim olduğunu gösterilmiştir. Ebeveynlerde RAS olup olmaması çocuklardaki RAS prevalansını önemli oranda etkilemektedir. Ebeveynlerin her ikisi de etkilenmişse çocukta RAS görülme olasılığı %90'ı aşarken ebeveynlerin her ikisinde de RAS hikayesi olmaması durumunda bu oran yaklaşık %20'ye düşmektedir. Monozigotik ikizlerde (%90) dizigotik ikizlere (%60 tan daha az) göre daha yüksek korelasyon bildirilmiştir (1). Aile hikayesi olmayanlara kıyasla pozitif aile hikayesi olanlarda RAS daha erken yaşta başlayabilir ve semptomları daha şiddetli seyredebilir (6). Bu ailesel ilişki, genetiğin RAS morbiditesinde rolü olduğu iddiasını desteklemektedir (1).

Hastalığın genetik temelini desteklemek için yapılan çalışmaların sonuçlarında, genetik olarak spesifik insan lökosit antijen (human leukocyte antigen, HLA)'ler özellikle bazı etnik gruplardaki RAS'lı hastalarda tanımlanmıştır. Farklı ülkelerden çeşitli birdirilerde RAS ile HLA arasında genetik korelasyon gösterilmiştir. Fakat bu çalışmaların sonuçları çelişkilidir (2).

Yunan hastalarda yapılan bir Kohort çalışmasında HLA-DR4 sıklığını düşük bulunmuştur. Gallina ve ark. (1985) Sicilyalı'larda HLA-B5 sıklığını düşük, HLA-DR4'yi anlamlı olarak yüksek bildirmişlerdir (6). İsrail'li hastalarda yapılan bir çalışmada HLA-B51 ve HLA-CW7 RAS hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (32). Wilhelmsen ve ark. Brezilya'lı RAS hastalarında yaptıkları çalışmada reküren MiAÜ'nün HLA-A33 ve HLA-A35 ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (14). Türk hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada HLA-B5'in RAS'lı hastalarda yüksek olmadığı, buna karşın HLA-DR4'ün hastaların %53'ünde tespit edildiği bildirilmiştir (34). RAS hastalarında bulunan 29 farklı haplotipten HLA haplotip A*03B*07DRB1*13 %6.58 ile en sık görülendir (2). Olasılıkla HLA-B51 hariç RAS ile serolojik olarak saptanmış herhangi bir HLA antijen haplotipi arasında anlamlı olan her zaman gösterilebilir bir ilişki yoktur (6).

Guimaraes ve ark.nın çalışmalarında IL-1 β ve tümör nekroz faktör- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) polimorfizminin, RAS gelişiminde artmış risk oluşturduğu ve bunun da RAS patogenezindeki genetik temeli desteklediği belirtilmiştir (35).

2.4.1.5. Kimyasal Maruziyet ve Gıdalar

Bazı yiyecekler ve koruyuculara karşı hassasiyetin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. RAS hastalarında atopi için istatistiksel olarak belirgin bir artış bulunmuştur (22).

İçme sularındaki yüksek nitrat düzeyleri ve diş macunlarında sık kullanılan sodyum lauril sülfat (SLS) gibi kimyasallara maruziyet RAS gelişimi ile ilişkili olabilir (37). Yapılan bir çalışmada RAS'lı hastalar üç ay boyunca %1.2 SLS içeren diş macunu ve sonrasında aynı süre SLS içermeyen diş macunu kullanmışlar ve SLS'li diş macunu kullanımında 14.3 olan aftöz ülser sayısı SLS'siz macun kullanımından sonra 5.1'e düşmüştür. Sonuçlar anlamlı olarak farklı bulunmuş ve oral müsin tabakası ve alttaki epitelium dokusu üzerinde SLS'nin denatüre edici etkisinin RAS insidansında artışa neden olabileceği belirtilmiştir (37).

Thomas ve ark.nın (1973) yaptıkları çalışmada ilgili çevresel ve diyetel maddeler ile yama testi pozitif olan RAS'lı hastaların %50'sinde bu maddelerden uzaklaşma ile klinik gerileme gösterilmiştir. Çalışmada tespit edilen esas alerjenler benzoik asit ile sık kullanılan bir tatlandırıcı olan sinamik aldehit olarak belirtilmiştir (1). Sinamik aldehitin tartar kontrollü macunlardaki varlığının ağızda alerjik reaksiyonlara neden olduğu gözlenmiştir (3). Bu madde ayrıca gargaralarda, şekerlerde, içeceklerde ve etlerde güzel koku veren madde olarak kullanılmaktadır (38).

Yapılan araştırmalarda RAS etiolojisinde en sık suçlanan gıdalar tarçın, gluten, inek sütü, kahve, çikolata, patates, peynir, fıstık, narenciye, çilek, domates (domatesin kabuğu dahil), baharat, tahıllar, badem ve buğday unudur (1, 8). Erdoğan ve ark. aft gelişiminin gıda tüketimi ile bazı kişisel ve durumsal alışkanlıklarla olası ilişkisini araştırmışlar, ceviz ve esmer ekmeğin koruyucu etkisinin olabileceğini, çay ve baharatı fazla tüketenlerde aft görülme sıklığının daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (8). RAS'ta glutenin alerjen olarak rolü çeşitli çalışmalarla desteklenmiş ve glutensiz diyetin ülserleri önlediği belirtilmiştir (3). Gıda duyarlılığı, başka yönlerden sağlıklı RAS'lı hastalarda esas etiyolojik faktör olarak değil, ilave hazırlayıcı bir faktör olarak değerlendirilmelidir (1).

2.4.1.6. İlaç Reaksiyonları

Son yıllarda sistemik kullanılan ilaçların RAS etiyolojisindeki olası rolünü destekleyen, ilaca bağlı izole olgular bildirilmektedir. Bir potasyum kanal aktivatörü olan nikorandil kullanımında RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilmektedir. Mekanizması bilinmemekte olup nikorandilin başlattığı oral ülserasyonun sıklığı %5 olarak tahmin edilmektedir (39). Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere jingival, labial, bukkal mukozada ve boğazda major afta benzer ülserlerin olduğu görülmüştür. Ama bu ülserler RAS'ın aksine reküren değildir ve ilaç kesildiğinde kaybolurlar (22). Nikorandil dışında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), beta blokerler, antibiyotikler, antikoagülanlar, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, antiepileptikler, asetil salisilik asit, D-penisilamin, altın, sodyum tiyomalat, immünsüpresifler ve interferon RAS'a neden olabilmektedir. Atılganoğlu ve ark nın 80 olguluk çalışmalarında hastaların % 66.25'inde sistemik ilaç kullanım öyküsüne rastlanmış ve en sık saptanan ilaç grubu da NSAİ'ler olmuştur (39).

Sonuç olarak etiyolojide rol oynayabilecek aralıklı veya uzun süreli kullanılan sistemik ilaçların dikkatlice sorgulanarak, sorumlu ilaçların kesilmesi RAS lezyonlarını iyileştirerek tedavide fayda sağlayabilir (39).

2.4.1.7. Hormonal Dengesizlik

Östrojen ve progesteron seviyelerinin, RAS için etiyolojik veya katkısız bir rolü olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. RAS epizodlarının başlangıcı ile menstrüel siklus arasında olası bir ilişki bildirilmiş olmasına karşın epidemiyolojik çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir (1). Bazı hastalarda oral kontraseptif aldıklarında ve gebelik dönemlerinde aft gelişmediği, küçük bir grup hastada ise menstrüel siklusun luteal fazı ile ilişkili oral ülserasyon geliştiği bildirilmiştir (21). Kadınların %10'unun ilk RAS epizodlarını 50–59 yaşları arasında geçirmelerine rağmen RAS ve menopoza arasında herhangi bir ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır (22). RAS ve menstrüel siklus arasındaki ilişki premenstrüel dönemdeki düşük östrojen üretimi ve oral mukozadaki düşük kornifikasyonla ilişkili olabilir ve bu da oral mukozayı travmaya daha duyarlı hale getirebilir (1).

2.4.1.8. Sigara İçme Alışkanlıkları

Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olmasına rağmen, sigara ve RAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki bulunmuştur. Sigaranın RAS üzerine önleyici etkisi muhtemelen oral mukozada sebep olduğu keratinizasyonla ilişkilidir. Keratin tabakası, travma ve bakteriyel penetrasyon dahil çeşitli etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik ve kimyasal savunma bariyeri gibi davranır. RAS'lı hastalar genellikle sigara içmemekte ve yoğun içicilerde daha az oranda RAS görülmektedir. Bazı hastalar sigarayı bıraktıktan sonra RAS oluştuğunu ve bazıları da sigaraya yeniden başladıklarında RAS'ların azaldığını bildirmişlerdir. Dumansız tütünün ve nikotin tabletlerinin RAS sıklığını azalttığı bildirilmiştir (1). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, RAS'lı hastaların sadece %8.8'inin sigara içtiği tespit edilmiş ve bu yüzden sigara içimi ile RAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki olduğu öne sürülmüştür (40).

2.4.1.9. İmmünolojik bozukluklar

Çeşitli çalışmalarda RAS'lı hastalarda immün düzenleyici dengelerde değişime yol açan genel immünolojik bir anormallik gösterilmiştir (1). Direk immün floresan (DİF) tekniği ile yapılan tetkiklerde, RAS'lı hastaların oral mukozalarında immünglobulin (immunoglobulin, Ig) G, IgM, IgA'ya ve kompleman (complement, C) 3 varlığına rastlanmıştır. Donatsky ve Dabelsteen DIF tekniğiyle, 16 RAS'lı hastanın tamamında C3 ve 14'ünde de IgG birikimlerini bazal membran zonunda göstermişlerdir (41). RAS'ın aktif lezyonlarında tükürük IgA düzeyinde remisyon dönemine göre anlamlı artışlar gösterilmiş ve bunun oral mukoza immün çalışmalarında bir parametre olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (42).

İmmünolojik tetkiklerde yapılan araştırmalarda lenfotoksisite, antikor bağımlı hücresel toksisite ve lenfosit hücre alt gruplarında defektlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Lenfositlerin RAS oluşumundaki rollerinin incelendiği araştırmalarda lenfosit disfonksiyonu ve lenfositlerde ileri derecede sitotoksisite saptanmıştır. Majör aftlarda ağız epiteline karşı hem dolaşan humoral antikorlar, hem de duyarlanmış T lenfositler gösterilmiştir (6).

RAS lezyonlarının ilk dönemlerindeki histopatolojik görünümlerinden, immünopatogenezinde hücresel immünitinin rol oynadığı belirtilmiştir. Hastaların T

lenfositlerinin oral epitelyal hücrelere karşı yüksek toksisiteye sahip olduğu, serum IgA düzeylerinin arttığı, süpresör T hücre oranlarının ise düşük olduğu saptanmıştır. RAS'ların otoimmün orjinli olduğunu destekleyen oldukça önemli kanıtlar mevcuttur. Oral mukozaya karşı aktive olan dolaşan hümmoral antikorlar ve duyarlanmış T lenfositlerin aftöz ülserli hastalarda dolaşımda olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hümmoral antikorların sabit düzeyde kalmasına rağmen aktif T lenfositlerin ülserasyonun başlangıcından hemen önce hızlı proliferasyon fazına geçtiği de gösterilmiştir. Ülser oluşumunun erken dönemlerinde, doku harabiyeti oluşmadan önce yoğun lenfosit infiltrasyonu olduğu, bunu intraepitelyal immünglobülin birikiminin izlediğine dair birtakım şüpheler vardır. Bu nedenle aftöz ülser oluşumunda bir dereceye kadar otoimmün mekanizmanın saptandığı ortaya çıkmaktadır. Ülserasyon başlamadan önce duyarlanmış lenfositlerin hızla artmasını başlatan tetik mekanizmasının yapısı ve bu etkiyi tersine çevirmeden sorumlu feedback mekanizması henüz açıklanamamıştır (4).

Aktif RAS döneminde genellikle periferik kandaki CD8+ (baskılayıcı/sitotoksik) T lenfosit sayısında artış ve CD4+ (yardımcı) T lenfosit sayısında azalma görülür. RAS ülserlerinde inraepitelyal ve subepitelyal alanda CD8+ T lenfosit hâkimiyeti görülmüştür. Oral mukozadaki T hücre alt grubu değişiklikleri periferik değişimlerle paralellik gösterir. Bu dengesizliğin RAS etiyojijisinde primer mi yoksa sekonder mi olduğu bilinmemektedir (1).

Yapılan çalışmalarda HIV ile infekte olmayan primer yaygın değişken immün yetmezlikli hastaların % 60'ında şiddetli, aft benzeri ülserlerin varlığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda B hücre anomalilerine bağılı olarak Ig sınıflarından biri ya da daha fazlası yoktur. Bu da immünitede bozukluğun hastalık patogeneğinde olası bir etiyojijik neden olduğuna işaret eder. Nötropeni ve aftöz lezyonlar arasındaki olası ilişki akut myeloid lösemiye dönüşebilen miyelodizplastik sendromda ve diğler nötropeni formlarında tanımlanmıştır (1).

İmmun sistemi baskılanan ve CD4 sayısı 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major aftlara benzeyen ülserler ortaya çıkma eğilimindedir. HIV pozitif kişilerde hastalığın gelişimine paralel olarak daha şiddetli ülserler oluşur. RAS'ın şiddetli formuna ait bu kliniğin, hastalardaki immün sistemin şiddetlenen bozukluğu ile doğrudan bağılantılı olabileceği belirtilmiştir (1).

RAS hastalarının bazı gruplarında serum IgA, IgG, IgD ve IgE seviyelerinde artışlar bildirilmişken diğer bazı gruplarında IgG, IgM ve IgA normal veya azalmış olarak bulunmuştur. Yine bazı gruplarda serum C9 ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiş ve bunun nonspesifik bir akut faz yanıtı olabileceği belirtilmiştir (27).

RAS hastalarında serum IgG seviyeleri kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Bazı çalışmalarda IgG1, IgG2, IgG3 ya da IgG4'ün serum düzeylerinde anlamlı bir değişiklik bulunmamış, bazı çalışmalarda ise serum IgG2 seviyesinde anlamlı düşüş bildirilmiştir. Düşük IgG2 seviyelerine sahip hastalar bakteriyel veya viral hastalıklara daha duyarlı olduklarından, düşük IgG2 seviyesi RAS patogeneğinde henüz tanımlanmamış olan katkılara sahip olabilir (1).

IgA eksikliği sık görülen bir primer immün yetmezliktir. HIV'li olmayan IgA yetmezlikli hastalarda respiratuvar sistem infeksiyonları, gastrointestinal sistem hastalıkları, maligniteler ve otoimmün hastalıklar görülebilir. Yapılan bir çalışmada HIV ile infekte olmayan IgA eksikliğine sahip 39 hastanın %61'den fazlasında keratinize olmayan mukozada aft benzeri yüzeysel ülserler olduğu bulunmuş ve bu durumun süpresör T hücre aşırı reaktivitesi şeklindeki bir immün defekten kaynaklandığı öne sürülmüştür (1).

RAS hastalarında serum IgE ve IgD seviyeleri kontrol gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. IgE yüksekliğinin henüz tanımlanmamış olan alerjenlere yanıt olması mümkün olmakla birlikte diğer dermatolojik hastalıklarda görüldüğü gibi immün sistemin nonspesifik stimülasyonuna sekonder olarak oluşan bir fenomen de olabilir. IgD seviyelerindeki artış ise mukozal inflamasyonun rekürensiyle ilişkili olabilirse de fonksiyonu açık değildir (1).

2.4.1.10. Peroksidasyon Reaksiyonları

İnflamasyon ile serbest radikal metabolizması arasında bir denge söz konusudur (18). RAS etiyojisiyle ilişkili olduğu düşünülen faktörler serbest radikal formasyonunu tetikleyerek direk veya indirek olarak organizmanın oksidan/antioksidan dengesini değiştirebilirler. Serbest oksijen radikallerinin (SOR), oral mukozaya olan ataklarının infeksiyondan kansere kadar değişik sonuçlara sebep olabileceği

belirtilmiştir (43). Antioksidan savunma sistemi; süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GP) gibi enzimatik ve E, C, A vitamini, melatonin, ürik asit (ÜA) ve glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidanları içerir (44). Çağlayan ve Yılmaz, RAS ve kontrol grubunun tükürük örneklerinde total antioksidan kapasite ve ÜA seviyeleri açısından anlamlı fark bulamamışlar, ancak RAS hastalarının tükürüklerinde GP seviyelerini kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük düzeyde tespit etmişlerdir (43). Çimen ve ark. RAS hastalarında eritrositlerde katalaz ve GP aktivitelerini ve total antioksidan potansiyeli düşük, SOD aktivitesini ise değişmemiş olarak bulmuşlardır. Aynı çalışmada lipit peroksidasyonu yüksek olarak tespit edilmiş ve enzimlerdeki düşüşün hidrojen peroksit gibi artmış serbest radikaller nedeniyle fazla tüketilmelerinden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (45).

2.4.2. RAS ile Birliktelik Gösteren Sistemik Hastalıklar

Klasik RAS, basit bir hastalık olup lokal sınırlı bir durumdur. Diğer spesifik bulgular yanında çeşitli sistemik hastalıklar RAS'ın kompleks formu olan şiddetli ve sık tekrarlayan aft benzeri ülserler ile karakterize olabilir (1).

2.4.2.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), başlıca Akdeniz, Ortadoğu ve Japon kökenli, genç erkekleri etkileyen multisistemik bir hastalıktır (27). BH tanısı klinik bulgulara dayanılarak konmaktadır. Değişik tanı kriterleri ileri sürülmekle beraber son yıllarda daha çok, Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre RAS'a ek olarak tekrarlayıcı genital ülserler, göz tutulumu (üveit veya retinal vaskülit), deri lezyonları veya paterji testi pozitifliğinden en az ikisinin bulunması BH tanısını koydurmaktadır (46).

Aftöz ülserler BH olanların %99'unda mevcuttur ve hastaların %67'sinde ilk başvuru semptomudur (1). Diğer belirtiler ortaya çıkmadan önce yıllarca yalnız aft yakınması bulunan hastalar sıktır. RAS ile diğer bulguların ortaya çıkması arasındaki süre değişken olup Bang ve ark. bu sürenin 7.7 yıl olduğunu belirtmiş ve RAS'ın BH için predispozan bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir (18). RAS'ın üç formu da BH'de görülebilir. BH'de MjAÜ sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir (%37) ve daha uzun

sürekli, daha çok sayıda, daha şiddetli ülserler vardır (1). BH’de görülen oral ülserler klinik ve histolojik olarak RAS’ta görülenlerle aynı olsa da bu hastalıklar arasındaki ilişki halen bilinmemektedir. BH olanların akrabaları arasında RAS sıklığı yüksek bulunmuştur (27).

BH’li hastaların %70-80’inde genital ülserasyon, %60-80’inde deri belirtileri (papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum, yüzeysel gezici tromboflebit, kutanöz vaskülit), %50’sinde göz (ön-arka üveit, retinal vaskülit) ve eklem (artralji, artrit) tutulumu görülür. Derinin non-spesifik hiperreaktivitesini gösterdiği düşünülen paterji testi, BH’nin aktif döneminde %50-80 oranında pozitifdir. Olguların bir kısmında geç dönemde vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu ortaya çıkar. Tekrarlayan tromboflebit, vena kava inferior veya süperior trombozu, pulmoner arter anevrizması ve renal arter stenozu gibi vasküler tablolar görülebilir (18).

RAS’ta BH’de görülen immünolojik bozuklukların bir kısmı görülebilir. Bundan ötürü RAS ve BH’nin aynı hastalık spektrumunun farklı derecelerini temsil ettikleri öne sürülmüştür (27). Genel olarak lökositoklastik bir vaskülite neden olan otoimmün reaksiyon sonucu olduğu düşünülen BH’nin immünopatogenezi RAS’a çok benzerlik göstermesine rağmen RAS’ta neden sadece oral lezyonların görüldüğü halen araştırılmaktadır (18).

2.4.2.2. Ulkus Vulva Akutum

Sıklıkla tüberküloz enterokoliti, tifoid ateş veya yersinya enterokoliti gibi infeksiyöz gastroenteritler ile birliktelik gösteren akut şiddetli oral ve vulvar aft ataklarıdır ve remisyon döneminde basit aft hastalığının tek belirtisi olabilir (16).

2.4.2.3. Gastrointestinal Hastalıklar

Glutene hassas enteropati veya diğer adıyla Çölyak hastalığı (ÇH) ile RAS arasındaki ilişki üzerine çalışmalar yapılmış ve RAS tanısı alan hastaların yaklaşık %5’inde daha sonra ÇH geliştiği bildirilmiştir (18). RAS hastalarında her zaman ÇH’nin gastrointestinal semptomları veya diğer klinik özellikleri bulunmayabilir. Fakat genellikle folat eksikliği ve bazen özellikle IgA sınıfı retikülin ve/veya gliadin antikorları bulunmaktadır (21). Bununla birlikte yapılan bir çalışmada MiAÜ’li

hastalarda anti-endomisyum ve anti-retikülin antikorlarında yükselme saptanmamış ve çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde ÇH'ye ait diğer serolojik bulgulara rastlanmamıştır (47).

ÇH'de emilim bozukluğundan kaynaklanan vitamin eksikliği nedeniyle aftöz lezyonların geliştiği sanılmaktadır. Glutenin antijenik komponenti olan gliadinin prolamin malabsorpsiyonuna neden olduğu bildirilmiştir. Prolamin, antikorlarla birleşip immün kompleksler oluşturarak bağırsak mukozasında hasar yaratacak lenfosit agregasyonuna neden olmaktadır (18).

Aynı zamanda RAS'ı da olan ÇH prevalansı ise %10-18 arasında değişir ve bu hastalarda HLA-DRW10 ve DQW1 sıklığında artış vardır (27). Klinik olarak ya da jejunal biyopsi ile histolojik olarak ÇH'ye ait bulgusu olmayan RAS hastaları glutensiz diyetle yanıt verebilirler (27).

Ülseratif kolit ya da Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında oral aftöz ülserasyonlar görülebilir. Bu hastalarda ülserlerin şiddeti intestinal hastalık aktivitesinde artış için gösterge olabilir. Crohn hastalarında oral tutulum olguların yaklaşık %9'unda görülmekte ve bu olguların hastaların yaklaşık %60'ında hastalığın intestinal semptomlarından önce ortaya çıkar (1).

2.4.2.4. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları

Çalışmalar serumdaki bazı mineral ve vitamin eksiklikleri ile RAS arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar arasında demir, ferritin, folik asit, çinko, vitamin B1 (tiamin), vitamin B2 (riboflavin), vitamin B6 (piridoksin), vitamin B12, kalsiyum ve C vitamini yer almaktadır (18). Vitamin eksiklikleri bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkiler gösterebilir ve bu da RAS ile birlikteliğini kısmen açıklayabilir (1). Klinik olarak herhangi bir hematolojik eksiklik semptomu gözlenmediği halde yapılan tetkiklerde, RAS'lı hastaların yaklaşık %20'sinde, hematolojik eksiklik saptandığı bildirilmiştir (6).

B12 vitamin eksikliğinin RAS patogenezindeki rolü tam olarak bilinmese de dil ve oral mukoza hücrelerinde hücre aracılı immünitede baskılanma ve değişiklikler tanımlanmıştır (48). Vitamin B12 eksikliğinin klinik görünümü erken dönemde değişiklik gösterir. Pernisiyöz anemili hastaların sadece yarısında dil değişiklikleri

görülür. Ayrıca B12 eksikliği olan hastalarda başlangıçta anemi olmadan glosit, nöropati ve RAS görülebilir. B12 eksikliği olan RAS'lı hastalar başlangıçta yanlış tanı olarak BH gibi değerlendirilebilir ve kolşisin tedavisi alabilirler. Kolşisin lökosit kemotaksisini inhibe ederek ülserlerin iyileşmesine yardımcı olabilirse de eş zamanlı olarak B12 emilimini engelleyerek, B12 eksikliğini arttırabilmektedir (49).

Folik asitin patogenezdaki rolü tam olarak açıklanamasa da folik asit eksikliğinde ya da metotreksat gibi folik asit antagonistleriyle tedavi esnasında oral mukozada ülserle lezyonlar tanımlanmıştır. Folik asit özellikle oral hasara yanıt olarak oral epitelin rejenerasyon ve iyileşmesinin arttırılmasında tüm hücreler için gereklidir (50).

RAS'lı hastalarda çinko eksikliği gösterilememişse de çinko takviyesinin faydalı etkileri olabilmektedir. Bu etki çinkonun yara iyileşmesi ve epitelyal bütünlüğün sürdürülmesindeki rolüyle bağlantılı olabilir (1).

Ülkemizde yapılan serum demir, folik asit, B12 vitamini ve ferritin düzeylerinin RAS ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, demir, folik asit ve ferritin düzeylerinde, kontrol grubuna kıyasla fark olmadığı ancak B12 vitamininin RAS'lı grupta anlamlı olarak az olduğu bulunmuştur (51). Tekin ve ark. çalışmalarında RAS hastalarının %30'unda anemi, %25.4'ünde ferritin ve %26.3'ünde de vitamin B12 düşüklüğü saptamış ve hastaların %61.8'inde hematolojik değişiklikler tespit ettiklerini belirtmişlerdir (52).

Hematolojik eksiklikler ince barsak anormallikleri ya da hastalıkları ve diğer nutrisyonel eksiklerle bağlantılı olabilir. Replasman tedavileri RAS hastalarının bazılarında düzelme sağlayabilir (1). Anemisi olan 34 RAS'lı hastaya replasman tedavisi yapıldığında, %70 hastada plasebodan daha etkili olarak aft sıklığının azaldığı subjektif olarak bildirilmiştir (53). Wray ve ark. RAS'lı hastaların %17.7'sinde demir, folat ve vitamin B12 eksikliği saptamışlar ve yerine koyma tedavisiyle %65 hastada iyileşme ve %35 hastada da belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir (54).

RAS'lı hastalarda ferritin, vitamin B12 ve folat düzeylerine rutin olarak bakılmasının ve eksik olanın yerine konularak tedavi edilmesinin uygun bir yaklaşım olacağı belirtilmiştir (11).

2.4.2.5 HIV'e Eşlik Eden RAS

HIV ile infekte hastalarda RAS sıklığı %1-4 arasındadır. Ülserler her üç tipte olup genellikle yumuşak damak, tonsiller ya da dil gibi konuşma ve yemeyi zorlaştıran yerlerde lokalize olurlar. Lezyonlar daha şiddetli ve daha uzun süreli olmaya meyillidirler. Macphail ve ark. (1991) RAS'ı olan HIV hastalarının %66'sında herpetiform ya da major tip ülserler olduğunu, MjAÜ'li hastaların MiAÜ ya da HAÜ'li hastalardan daha düşük CD4 ve CD8 düzeylerine sahip olduklarını, daha immünsüprese olduklarını göstermişlerdir. Çalışmaya alınan hastaların %56'sında RAS hikayesine rastlanmıştır. HIV seropozitif hastaların normal görünümlü oral mukozalarında HIV-DNA'sı gösterilmiş olsa da oral ülserlerde HIV'ı gösteren bir çalışma yoktur. Bu lezyonların, immünolojik yanıtı tetikleyen tanımlanmamış bir antijene karşı gelişen lokalize bir otoimmün reaksiyonu mu olduğu, yoksa T hücreleri yetersiz konakların mukozasında aşırı reaktif HIV'ı mı temsil ettikleri henüz bilinmemektedir (27). Oral ülserlerle başvuran HIV infekte hastalarda HSV ve CMV infeksiyonları dışlanmalıdır. HIV ilişkili immün dengesizliğin RAS'ta lokal immün regülasyonun bozulmasını artırabileceği ve daha şiddetli ülserlere yol açabileceği de öne sürülmüştür (21).

2.4.2.6 Reiter Sendromu

Hastalık klasik üretrit, artrit ve konjonktivit triadı ile karakterize olup sıklıkla gastrointestinal veya genitoüriner sistem infeksiyonunu takiben ortaya çıkmaktadır (55). Reiter sendromlu hastaların %10'unda oral ülseratif lezyonlar gelişir (1). Damak, tonsillalar ve farinks en sık tutulan alanlar olup bu özelliği ile RAS'tan ayrılmaktadır (55).

2.4.2.7 Magic Sendromu

Çok nadir görülen bu sendromda nükseden polikondrit ve artrit ile beraber BH'nin oral ve genital ülserleri ile kutanöz püstülleri görülür (1). BH'nin bir varyantı olarak da kabul edilen hastalık MjAÜ ve generalize inflamasyonlu eklemlerle karakterizedir (6).

2.4.2.8 Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit: PFAPA sendromu

PFAPA sendromu, 5 yaşın altındaki çocuklarda periyodik ateş ataklarıyla birlikte aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit bulgularından bir veya daha fazlasının birlikteliği ile karakterize klinik bir tablodur. Tek doz oral steroid uygulamasıyla febril atakta dramatik düzelme görülmesi de tanı kriterlerinden biri olarak kullanılabilir. Hastaların yaş ortalaması 2.8 yıldır ve erkeklerde daha sık görülür (56). Yüksek ateş ve beraberindeki bulgular, çok ilginç bir şekilde her dört haftada bir tekrarlar, 4-6 gün sürer ve bir sonraki ay tekrarlamak üzere kaybolur (57). MiAÜ'ler Amerika ve Orta Doğu'daki PFAPA sendromlu çocukların % 67-68'inde görülür ve hastaların %17'sinde ateşin başlangıcından 24 saat önce prodromal bir belirti olarak ortaya çıkar (1).

Etiyolojisi henüz aydınlanamamakla birlikte B hücre stimülatörü olarak bilinen IL-6'nın bu hastalardaki yüksekliği dikkat çekicidir ve ataklarda görülen lökopeni ile siklik nötropeniye andırmaktadır. Tedavisinde simetidin veya tonsillektomi denenmiş ve cevap alınmışsa da kendiliğinden kaybolması nedeni ile tedavi gerekmediği de ileri sürülmüştür (18).

2.4.2.9 Sweet Sendromu

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu sendrom ağrılı, eritemli plak ve nodüllerle kendini gösteren, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Tabloya ateş, lökositoz ve nötrofili eşlik etmektedir (55). Aft benzeri oral lezyonlar klasik vakaların %2-3'ünde ortaya çıkmaktadır. Fakat hematolojik malignitelerle birlikte olanlarda bu oran %10 veya daha fazladır (57).

2.4.2.10 Siklik Nötropeni

Nötrofil lökositlerin düzenli, periyodik düşüşü ile karakterize nadir görülen hemotolojik bir hastalıktır. Çocukluk döneminde görülür ve ortalama 21 günlük sikluslar ile nötrofillerde düşüş olur (6). Ataklarda MiAÜ veya MjAÜ'ler, ateş, kırgınlık, deri infeksiyonları ve servikal adenopati dikkat çeker ve bu durum genellikle üç hafta kadar devam eder (18). RAS önemli bir özelliğidir ve hastaların yaklaşık %20'sinde tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Jinjivit, alveolar kemik ve diş

kaybı siklik epizodlara eşlik edebilen diğer oral lezyonlardır. Nötropeni epizodlarını azaltmak ve klinik belirtileri baskılamada en etkili tedavi sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli (yaklaşık 6 ay) kullanımıdır (1).

2.5. İMMÜNOPATOGENEZ

RAS, fiziksel hasarlara ve infeksiyöz ajanlara karşı ilk mekanik ve immünolojik savunma hattı olan mukozada başlayan infeksiyöz olmayan inflamatuvar mukozal bir hastalıktır. Keratinositler arasında adhezyon kaybı ve epitelyal hücrelerde apoptotik lizis ile sonuçlanan, epitelyal antijenlere karşı immünolojik yanıtın oluştuğu, T hücre aracılı bir hastalıktır (1).

RAS'ta immün sistemin rolünü göstermeye yönelik çalışmalar yapılmış olsa da immünopatogeneze halen aydınlatılmayı beklemektedir. Kanıtlar ülserasyonun, oral mukozadaki anormal sitokin kaskadının, oral mukozada fokal alanlara yönelmiş hücre aracılı immün yanıtın şiddetlenmesine yol açması sonucu oluştuğunu göstermektedir (58).

Henüz tanımlanmamış ekzojen veya endojen antijenik bir stimülasyonun keratinositleri stimüle etmesiyle otoimmün mekanizma tetiklenmektedir. Keratinositlerden IL ve TNF- α gibi T hücre aktivasyon sitokinleri ve kemokinlerin sekresyonu ile oluşan lokal lenfosit popülasyonundaki değişiklikler RAS'ın destrüktif sürecini başlatmaktadır. Bu inflamatuvar süreçteki baskın hücreler %80'lik bir oranla T lenfositlerdir. RAS'lı hastalardaki lenfositlerin oral epitelyal hücrelere karşı direkt sitotoksikite gösterdikleri ve bunun aktif hastalığı olan RAS hastalarında kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aktive sitotoksik T lenfositlerinin bu immün yanıtı, direkt keratinosit lizisi yoluyla epitelyal hasara neden olur (1).

RAS lezyonlarında immün yanıtın ve sitokin profilinin doğası T helper 1 tipi immün yanıtı göstermektedir. Özellikle TNF- α , IL-2 ve IFN- γ ekspresyonunda artış ile düşük IL-4, IL-5 ve IL-10 ekspresyonları bu hipotezi desteklemektedir (1).

IL-2 ve TNF- α proinflamatuvar sitokinlerdir ve RAS'ın aktif fazında rol alarak remisyon süresini kısaltırlar (1). İn vitro çalışmalarda RAS hastalarında periferik kan

mononükleer hücreleri ve lökositlerce üretilen TNF- α 'nın epitelyal hücrelerin sitotoksik yıkımını arttırdığı gösterilmiştir (35). Major inflamasyon medyatörlerinden biri olan TNF- α sitokini endotelyal hücre adhezyonu üzerindeki etkisi ve nötrofillere kemotaktik etkisiyle de inflamatuvar sürecin ortaya çıkışını indükler (6). TNF- α aktivitesini inhibe eden talidomid ve TNF- α üretimini inhibe eden pentoksifilin RAS tedavisinde kullanılan ajanlardandır (27).

İL-10 antiinflamatuvar bir sitokin olup, iyileşme sürecinde epitelyal proliferasyonu stimüle ettiğinden RAS hastalarındaki düşük seviyeleri epitelizasyonun gecikmesine ve ülser sürelerinin uzamasına neden olur (1). RAS'lı hastaların travmayı takiben RAS'lı olmayan hastalardan daha düşük seviyelerde IL-10 ürettikleri öne sürülmüştür. Travma sonrası İL-10'un üretilmemesi, gelişen inflamatuvar yanıtın baskılanamamasıyla sonuçlanır ve oral mukozaya karşı gelişecek lokal hücre aracılı immün yanıtı artırır (31).

Histopatolojik olarak epitelyal hücrelerde fokal dejenerasyon ve intraepitelyal vezikül oluşumu en erken preülseratif değişimlerdir. Hasarlı hücrelerin bitişiğinde yoğun lenfomonositik infiltrasyon gelişir. Başlangıçta CD4+ hücreler hakim iken ülseratif dönemde CD8+ hakimiyeti oluşur. Komşu keratinositler HLA-DR ve interselüler adezyon molekülü (intercellular cell adhesion molecule, ICAM)-1 pozitif hale gelir ve lokal kan damarları E-selektin ve vasküler hücre adezyon molekülü (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM)-1 eksprese etmeleri için uyarılırlar. Bu değişimler aktif hücre aracılı immünite ve TNF- α , IL-2 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin lokal salınımı ile uyumludur (31).

RAS'ın karakteristik histopatolojik özellikleri vasküler dilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur. Ülserlerin kenarlarındaki damar dışı eritrosit infiltrasyonu, damar duvarlarında da bozukluk olduğunun belirtisi olabilir. Bu immünolojik destrüktif sürece T lenfositlerin yanında fagositik mononükleer hücreler ve nötrofiller de dahil olmuştur. Makrofajların sayısı artmıştır ve mast hücreleri, başlıca ülser tabanında bulunan nötrofiller ile beraber lökosit popülasyonunun %20'sini oluştururlar. Bu inflamatuvar hücreler proteolitik enzim üreterek ülser süresinin uzamasında rol oynarlar (1).

Nötrofillerin lezyonun ülseratif fazındaki yüksek konsantrasyonları, RAS patogenezi ve iyileşmesinde aktif bir rol oynayabileceğine işaret etmektedir. Oral aftlar

siklik nötropenin önemli bir özelliğidir ve HIV ile infekte hastalarda görülen major aftlarda nötrofil sayısında düşme mevcuttur. granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) tedavisiyle aftların hızla iyileşmesi ve siklik nötropenili hastalarda benzer tedavilere klinik yanıt alınması nötrofillerin RAS iyileşmesinde önemli olduğuna işaret eder (27).

Histopatolojik olarak nötrofilik granülositlerin yıkıntılarını içeren fagolizozomlarla yüklü çok sayıda makrofajın varlığı, makrofajların dokudaki nötrofil yıkıntılarını temizleme fonksiyonu g rd ğine işaret etmektedir. CD11b ve spesifik olmayan elastaz pozitif matür doku makrofajları, RAS lezyonlarındaki tüm inflamatuvar hücrelerin %14' n  oluşturmaktadır (27).

RAS'lı hastalarda normal sağlıklı mukozaya göre mast hücre sayısı %63 daha fazla olarak tespit edilmiştir. Bu hücrelerin aktivasyon, degranülasyon belirtileri gösterdikleri belirtilmiş ve RAS patogenezinde mast hücrelerinin aktif rolüne işaret edilmiştir (27).

BH ve RAS'ın immünopatogenezinde gamma/delta (γ/δ) T hücrelerinin rolü ile bakteriyel ve otolog antijenlere karşı gelişen immün yanıtındaki katkıları araştırılmaktadır (21). γ/δ T lenfositler, genellikle mikroorganizmalar ve stres altındaki hücrelerde görülen peptid olmayan molekülleri tanıma yeteneğine sahiptirler. Antijenlerin γ/δ hücrelerince tanınması antijen resept rlerince olur ve antijenin işlenmesine, sunucu hücrelere ya da Büyük Doku Uyumu Kompleksi (Major Histocompatibility Complex, MHC) gen ürünlerine gerek olmaz. Rodentlerde γ/δ T hücreleri deri, bağırsaklar ya da akciğer gibi epitelyal dokulara lokalize olsalar da normal insan epitelinde nadiren görülmekte ve dolaşan T hücrelerinin yalnızca %5'ini oluşturmaktadırlar. Özellikle aktif hastalık fazında olmak üzere RAS ve BH olanların periferik kanında daha fazla görülmektedirler. Hasan ve ark. (1996) mukokutanöz BH'de γ/δ T hücrelerinin 65-kDa'luk mikrobiyal IşP'den elde edilen 4 peptide karşı spesifik proliferatif yanıtı sahip olduğunu göstermişlerdir. RAS ve BH'li hastaların periferik kanında olduğu gibi RAS lezyon bölgelerinde de inflamatuvar süreçle eş zamanlı γ/δ T lenfositlerinin lokal artışları söz konusu olmaktadır. İntraepitelyal γ/δ T lenfositlerinin fonksiyonları hakkında herhangi bir sonuç elde edilmemişse de aftöz ülserlerde patojenik veya düzenleyici rol oynayabilecekleri belirtilmektedir. γ/δ T hücrelerince üretilen epitelyal hücre spesifik fibroblast büyüme faktörü gibi keratinosit büyüme faktörlerinin

inflamasyon ya da infeksiyonla hasarlanmış epitelin iyileşmesinde ve dolayısıyla doku bütünlüğünün yeniden sağlanmasında bir rolü olabileceği belirtilmiştir (27).

Hastalığın erken basamağında antikor bağımlı hücrel sitotoksikite ve lokal immün kompleks ilişkili reaksiyonlar da RAS immünopatogenezinde rol oynar. Serum veya hücre içi IgA, IgD, IgG ve IgM seviyelerinde artışla birlikte humoral immün yanıtın da rol oynadığı öne sürülmüştür. RAS lezyonlarında hakim hücre tipi olan polimorfonükleer nötrofiller, oral mukozada biriken immün komplekslerce aktive olan komplemanın kemotaktik ürünlerince lezyon bölgesine çekilir. Bu bulgular ve dolaşan immün kompleks bulguları en azından bazı RAS hastalarında (%48) immün kompleks aracılı bir reaksiyona işaret eder (1). Bazı hastalarda dolaşan immün komplekslerin varlığı ve lezyonel biyopsi örneklerinde özellikle stratum spinosumda immün birikimler gösterilmiştir. Bunların, Ig'ler ile komplemanın nonspesifik birikimine yol açan lökositoklastik ya da immün kompleks vaskülit bulguları olabileceği belirtilmiştir (6). Anti endotelial hücre otoantikorlarının yüksek düzeylerde olması bazı RAS olgularında vaskülitik bir sürecin rol oynadığı hipotezini destekler (27).

RAS lezyonlarının preülseratif ve ülseratif evrelerinde bazal epitelyal hücrelerde MHC klas I ve klas II antijenlerinin ekspresyonunda artış tespit edilmiştir. Bu antijenler RAS'ın ülseratif sürecinde hücreleri sitotoksik T hücreleri için hedef haline getirerek lokal doku hasarında rol oynamaktadırlar (1).

RAS'ın aktif döneminde, plazma IL-2 seviyesinde anlamlı artışla birlikte IL-2 tarafından aktive edilen doğal öldürücü (natural killer, NK) hücrelerin aktivitesinde artış ve remisyon dönemlerinde aktivitede azalma saptanmıştır. NK hücreler, VZV ve CMV'ye karşı antiviral etkide rol aldığından RAS'lı bazı hastalarda viral antijenik bir kaynak olabileceği belirtilmiştir (1).

Faktör XIIIa pozitif (FXIIIa+) dentritik hücreler travmatik ülserlere göre RAS lezyonlarında anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunurlar. FXIIIa+ dentritik hücreler, mononükleer hücrelerce zengin inflamatuvar infiltratta ve RAS lezyonlarının perivasküler alanlarında bulunurlar. Bu hücrelerin antijen sunma fonksiyonuna sahip oldukları kabul edildiğinden, RAS'ta patojenik tetikleyicinin henüz bilinmeyen lokal faktörler olabileceği belirtilmektedir. Travmatik ülserlere kıyasla RAS'ta aktive mast hücre sayısında artış da lokal bir tetikleyiciye işaret etmektedir (6).

Görüldüğü kadarıyla T hücreleri RAS'ta primer efektör hücrelerdir ve bunlar periferik kanda da gösterilebilirler. Eğer RAS etiyolojik olarak hücre aracılı bir immün yanıt mekanizmasıyla bağlantılıysa RAS lezyonlarının neden lokalize kalıp yaygın dağılım göstermediği halen bilinmemektedir. Ülserlerin antijenik değişim göstermiş mukozaya karşı merkezi bir immün yanıtıtan ziyade lokal bir immün yanıt sonucu oluştuğu da öne sürülmüştür. Topikal steroidlerin bazı RAS lezyonları üzerinde klinik olarak etkisi bu hastalık için öne sürülen lokal etiyolojiyi desteklemektedir. RAS'ın aslında multifaktöryel bir etiyolojiye sahip tek bir hastalıktan ziyade farklı etiyolojilere sahip bir hastalık spektrumu olması da olasıdır (1).

2.6. KLİNİK SEYİR

RAS'ta T hücre aracılı immün yanıtların rolünü destekleyen histopatolojik ve immünolojik çalışmalardan elde edilen güçlü kanıtlar vardır (21).

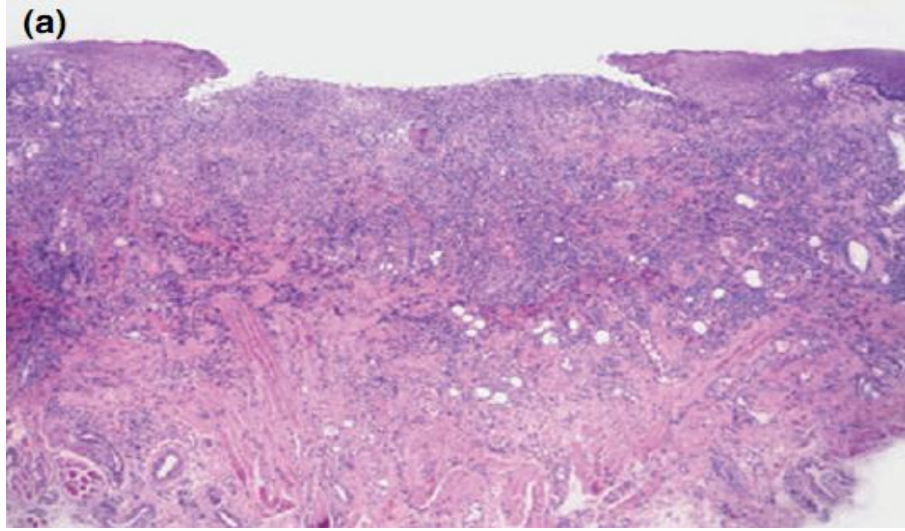
RAS'ın klinik seyri üç evreye ayrılabilir;

2.6.1. Prodrom Evresi

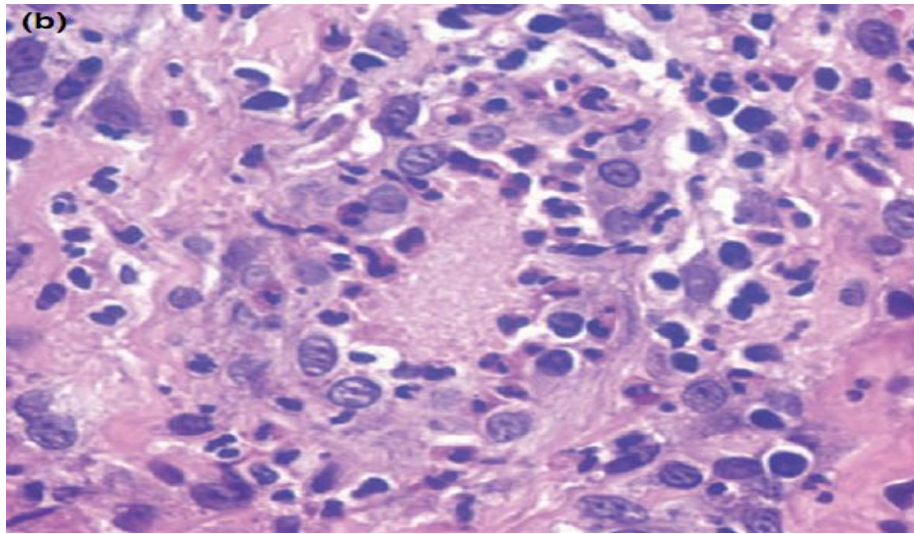
Aftöz lezyon oluşmadan 24–48 saat önce oluşacağı bölgede bir yanma hissi oluşur (1). Mikroskopik olarak mononükleer (lenfositik) hücreler epitelyal dokuya infiltre olmaya başlar ve ödem gelişir. Bu preülseratif evreyi ağrıda artış ve yoğun mononükleer hücre infiltratının olduğu lokalize vaskülitin oluşturduğu reaktif eritematöz halo ile çevrili keratinosit vakuolüzasyonuna bağlı gelişen lokalize papüler şişlik izler (6).

2.6.2. Ülseratif Evre

Ağrılı papül ülserleşir ve fibröz bir membran ülseri örter. Ülser yatağı esas olarak nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleri ile infiltredir. Bu evre birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir (1). **(Resim-4a,4b)**



Resim-4a: Ülserin tabanında yoğun inflamatuvar infiltrat ve lateralinde dilate damarlar (6)



Resim-4b: Ülserin altındaki postkapiller venülde küçük trombüslü vaskülit (6)

2.6.3. İyileşme Evresi

Ağrıda belirgin bir azalma ile beraber ülserde epitelyal rejenerasyon ve kapanma başlar. Diğer oral ülserlerle karşılaştırıldığında RAS'ın reepitelizasyonu daha uzun sürer. Ülserlerde yoğun lenfosit infiltrasyonunun olması bu uzun sürede rol oynar (1).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

2.7.1 Ülser Alanı

Pıhtılaşmış fibrin ve çok sayıda eritrositin oluşturduğu fibropürülan eksüda ile yüzeysel doku nekrozunun oluşturduğu hemorajik odaklar vardır. Nötrofiller ve hücre yıkıntıları nekrotik alanı örter. Epitel intraepitelyal lenfositler ve nötrofiller ile infiltredir. Ülsere alanın ortasında nötrofiller hakimken ülseri çevreleyen alanlarda ülser mononükleer karakterini korur (27).

2.7.2 Ülserin Lateralindeki Alan

Ülser kenarından biyopsi kenarına uzanan epitelyum ile kaplı alan olarak tarif edilir. Ülsersiz alanlarda lenfositlerin nötrofillerden daha baskın olduğu yoğun bir infiltrasyon vardır. Ülsere komşu ve lateral alanda çok sayıda monosit/makrofaj ve lamina propriada mast hücre yoğunluğunda artış vardır. RAS lezyonlarındaki lenfositler primer olarak T hücreleri olup, lezyondaki tüm hücrelerin yalnızca %5-12'si B hücrelerdir. Sıklıkla daha eski lezyonlarda olmak üzere az miktarda plazma hücreleri ve eozinofiller bulunabilir. Vasküler dilatasyon RAS lezyonlarında her zaman bulunan belirgin bir özelliktir ve perivasküler mononükleer hücre infiltratı için odaktır (27).

2.8. TANI

RAS tanısı, anamnez ve klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Bununla beraber özellikle yetişkin hastalarda aniden RAS görülmeye başlarsa, daima muhtemel sistemik bir sebep akla getirilmelidir (6). RAS hastalarının sadece %7'sinde anormal hematolojik bulgular olmasına rağmen, kanla ilgili herhangi bir etiyolojik faktörün elimine edilmesi isteniyorsa tam kan sayımı ve hematolojik değerlendirme yapılabilir

(1). Pratikte yaygın görüş, hastadan tam kan sayımı, folat, ferritin ve B12 vitamin serum seviyelerinin istenmesi şeklindedir (6).

Aftöz ülser ile beraber üveit semptomları, konjonktivit, genital ülserasyonlar, artrit, ateş ya da adenopati varlığında BH gibi olası sistemik etiyolojiye yönelik araştırma yapılmalıdır. Kesin tanı için herhangi bir klinik ya da laboratuvar metodu yoktur. RAS'ın kesin tanısı için biyopsi yararlı değildir. Eğer biyopsi alınırsa yoğun lenfositik infiltrasyon, makrofaj ve polimorf nükleuslu lökositlerin (PNL) baskın hücre tipi olduğu vasküler dilatasyondan oluşan, nonspesifik bir ülserasyon görülür. Bununla birlikte özellikle klinik tanıda oral malignite veya vezikülobüllöz hastalık gibi şüpheli durumların varlığında biyopsi önerilir (1).

2.9. AYIRICI TANI

Oral ülser nedeniyle gelen bir hastayı değerlendirirken hastanın yaşı, ülserin süresi, seyri, ağrılı olup olmaması, sistemik ve/veya dermatolojik hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalı, varolan ülserlerin yeri, şekli, sayısı, palpasyonla indüre olup olmadığı ve varsa ağız içinde bulunan diğer değişiklikler incelenmelidir (33). Anamnezde Crohn hastalığı, ÇH, nötropeni, HIV ve BH gibi aft benzeri lezyonlarla başlayabilen hastalıklar sorgulanmalıdır. Hormonal dengesizlik veya NSAİ ilaçlar, nikorandil gibi ilaçların yan etkileri düşünülmelidir. Özellikle sekonder infekte MjAÜ'ler malign lezyonlara benzeyebilirler ve bu durum mutlaka dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda travmatik lezyonlar, infektif hastalıklar, vezikülobüllöz hastalıklar, ilaç reaksiyonları, malign lezyonlar, hematolojik bozukluklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ve vaskülitler sonucu oluşan ülseratif ya da lokal eroziv lezyonlara yol açan sistemik ve lokalize oral durumlar araştırılmalıdır (1). Predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasından üç hafta sonra devam eden oral ülserlerde malignite ve kronik infeksiyonlar gibi diğer ciddi hastalıkları ayırmak için biyopsi veya ileri tetkik önerilir (59).

2.9.1. Behçet Hastalığı

BH'de RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilirse de tam bir fizik muayene teşhisin doğrulanmasına yardım edecektir (17). BH bir multisistem hastalığıdır. BH tanısı, RAS'a ilaveten Uluslararası BH Çalışma Grubu'nun önerdiği tanı kriterlerinin varlığı ile konulmaktadır.

2.9.2 Travmatik Lezyonlar

Isırık, yiyecekler, diş fırçaları, kırık dişler, kötü protezler travmatik ülserlere neden olabilirler. Çoğunlukla yanak mukozası, dil ve dudaklarda çevresi eritemli, bazen beyaz hiperkeratozla çevrili, üzeri sarı psödomembranla kaplı temas yerlerine lokalize ülserler olarak görülürler ve beraberinde ağrı olabilir. Psikiyatrik bozukluklara bağlı olarak hastanın kendi oluşturduğu travmalarla da bu tip ülserlerin oluşabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca aspirinin ağızda tutulması, fenol içeren oral medikasyonlara bağlı kimyasal yanıklar nekrotik olabilen beyaz renkte ağrılı ülserlere neden olabilirler. (33).

Eozinofilik ülser, etiyolojisinde travmanın olduğu, ağız mukozasının herhangi bir yerinde oluşabilmekle birlikte en sık dilde görülen, genellikle psödomembranla kaplı yüksekçe ve sert sınırları olan bir ülserle karakterizedir. Selimdir ve kendiliğinden iyileşir. Histopatolojisinde ağırlıklı olarak eozinofilik bir infiltrasyonla birlikte bir miktar histiyosit ve nötrofil görülür (57).

2.9.3. İnfeksiyonlar

a) HSV infeksiyonları kolaylıkla RAS ile karışabilir. Bu grupta ilk akla gelecek olan primer herpetik jinvostomatit tablosudur. Genç hastalarda asemptomatik veya çok hafif geçerken ileri yaşlarda ise daha şiddetli olarak seyretmektedir. Veziküllerin rüptüre olmasını takip eden iki-üç gün içerisinde sarımsı membranı olan ağrılı ülserler oluşur (60). RAS birçok bölgede ortaya çıkabilirken, HSV lezyonları tek bir lokalizasyonda kümeleşmeye eğilimlidir ve ilk ortaya çıkışında tüm ağız mukozasını etkileyebilmektedir (3). HSV lezyonları 3 mm'den küçük birleşme eğiliminde

veziküller olarak görülürken RAS lezyonları genellikle 3 mm'den büyüktür ve vezikül olarak başlamaz. RAS genellikle dudak veya yanak mukozası gibi hareketli mukoza bölgelerinde görülürken, HSV lezyonları genellikle jinja gibi periosta yapışık mukoza bölgelerinde görülür (17). Daha nadir olarak ortaya çıkan HSV Tip-1'in etken olduğu herpes labialisde ise vezikül ve ülser daha çok dudak ve dudak sınırındaki alanlarda görülür ve 7-10 gün içinde iyileşir (60).

b) Oral VZV infeksiyonları ya suçiçeği geçiren bir hastada damak veya yanak mukozasında çevresi eritemli veziküller, ülserler olarak ya da latent infeksiyonun vücut direnci düşmesi sonucu reaktivasyonu ile oluşan herpes zoster (zona) şeklinde görülür. Herpes zosterde oral lezyonlar, trigeminal sinirin 2. ve 3. dalı tutulursa ortaya çıkar. Deride ve ağız içindeki lezyonların tek taraflı lokalizasyonu, ağrı, bölgesel lenfadenopati önemli klinik özelliklerdir. HSV ve VZV'nin oluşturduğu tablolarda klinik özelliklerin yanı sıra lezyonlardan yapılan Tzanck yaymasında çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi yol gösterici olabilir (33). Uygun şartlar altında yapılan Tzanck testinde pozitiflik oranı, HSV ve VZV infeksiyonlarında %60-90'dır (61).

c) Coxsackie virüs A2, A4, A6, A8 ve A10'da RAS'a benzer şekilde ülseratif lezyonlar oluşturur. Ancak bunların sebep olduğu ülserler posterior oral kavite ve orofarinkste oluşma eğilimindedirler ve HSV'nin sebep olduğu ülserler gibi önce vezikül olarak başlarlar. El-ayak-ağız hastalığı koksaki virüs A16'nın sebep olduğu bir hastalıktır ve RAS'ın aksine ülserler önce vezikül olarak başlar (17). Ağız içinde dil, sert damak ve yanak mukozasında ülserler ve takiben el ve ayakların dorsal kısımları ve parmak kenarlarında oval, deri çizgilerine paralel 2-10 mm çaplı vezikülopüstüller olur. Nadiren tüm vücuda yayılıp 5-7 günde skarsız iyileşir (62). Bu hastalıkta görülen el ve ayak lezyonları RAS'ta görülmez (17). Coxsackie virüsler, echo virüsler ve enterovirüs 71 tarafından meydana gelen, ateş, baş ve boğaz ağrısı ile akut başlangıç gösteren, çocuklarda sık görülen bir diğer tablo herpanginadır. Çoğunlukla farenkste, damakta ve uvulada 2 mm. çaplı, çevresi belirgin, sarımsı-beyaz veziküllerle karakterizedir. Bunlar daha sonra yüzeysel erozyonlara dönerler ve genellikle bir haftada iyileşirler (33).

d) Diğer viral infeksiyonlar: EBV'nin neden olduğu infeksiyöz mononükleozda, CMV ve HIV infeksiyonlarında da oral ülserler görülebilir (60).

e) Sifilizin üç döneminde de oral ülserler görülebilir. Primer sifilizde dil, dudak, yanak mukozasında genellikle tek, keskin sınırlı, kenarları kalkık, yuvarlak veya oval

indüre ağrısız ülserler (ekstragenital şankr) görülür (33). Servikal lenfadenopati eşlik edebilir ve çok bulaşıcı olan bu lezyonlar tedavi edilmese de 6-8 haftada düzelir. Şankrdan serozite alıp yapılan karanlık saha mikroskopisinde bol miktarda treponema pallidum görülür. Sifilizin ikinci devrinde ağız mukozasında görülen temel lezyonlar plak müközler olmakla beraber bazen düzensiz sınırlı serpijinöz ülserler de görülebilir. Üçüncü devir sifilizde ise damakta görülebilen gomlar ülseri olabilir. Etkenin saptanması ve sifiliz serolojik testleri ile tanı doğrulandıktan sonra hastalığın evresine göre sifiliz tedavisi yapılır (33).

f) Akut nekrotizan ülseratif jinjivostomatit, interdental papillalar ve jinjiva üzerinde gelişen karakteristik zimba ile delinmiş gibi ülserasyonların aniden ortaya çıkmasıyla karakterizedir (57). Malnütrisyonlu çocuklarda daha sık görülmekle birlikte yaşlı, oral hijyeni bozuk, malnütrisyonu veya immünsupresyonu olan kişilerde de ortaya çıkabilmektedir. Başlangıçta infektif olmayan tabloya bakteriler sonradan dahil olmaktadır. Plaut-Vincent stomatiti mukozal formudur. Nekrotik gri membranla örtülü büyük bir ülser şeklindedir. Bir diğer form olan gangrenöz stomatit (noma), yaygın oral destrüksiyonla seyretmektedir. Çoğu olguda mikst bakteri üremesi olup bunun, anormal konak yanıtına neden olduğu sanılmaktadır (55).

g) Akciğer tüberkülozuna sekonder olarak, çoğunlukla daha önceden travmatize olmuş mukoza bölgesine infekte balgamla etkenin inokülasyonu sonucu, oral mukozada tüberküloz gelişebilir. Donuk kırmızı-menekşe renkte kenarları olan, altı oyuk, üzeri psödomembranla kaplı, zimba ile delinmiş gibi, tek veya bir kaç tane olabilen ülserlerdir. Çoğunlukla ateş, gece terlemesi, kırgınlık, öksürük, kilo kaybı eşlik eder (33). Ayrıca tüberkülozis kutis orifisyialis de en sık dil dorsalinde olmak üzere dil ucu ve damakta da olabilen, düzensiz kenarlı, zemini cerahatli, kronik bir ülser olarak ortaya çıkabilir (55). Tüberküloz ülserlerinin histopatolojisinde granülomatoz bir lezyon görülür ve bu hastalarda tüberküloz testleri pozitifdir (22).

h) Derin mantar infeksiyonları: Histoplazmozis, blastomikoz, kriptokokkozis, koksidioidomikozis gibi derin mikozlarda dissemine tutulum, akciğer gibi organ tutulumları yanı sıra bazen oral mukozada ülseri olabilen nodüler, papüler lezyonlar görülebilir. İmmünsüpresyondaki hastalarda ve endemik bölgelerde akla gelmelidir. Direkt mantar incelemeleri, kültürler ve histopatoloji ile tanı konur (33).

2.9.4. Vezikülobüllöz Hastalıklar

Oral mukozada bül oluşumuna neden olan hastalıkların seyrinde ağız içindeki büller kolayca açılarak erozyonlara ve bazen derinleşerek ülserlere neden olurlar. Otoimmün büllü dermatozlardan pemfigus vulgaris (PV), paraneoplastik pemfigus, daha nadir olarak büllöz pemfigoid (BP) ve edinsel epidermolizis büllöza (EEB)'da oral erozyonlar görülebilir. Bu hastalıklarda çoğunlukla deride de büller vardır ve bu tanıda yol gösterici olur. Ancak hastalar sadece oral lezyonlarla başvurduğunda tanı zorlaşabilir. Büllü dermatozlarda hastanın hikâyesi, lezyonlardan yapılan Tzanck yaymaları tanıda yardımcı olsa da kesin tanı histopatolojik tetkik ile konur (33).

PV, intraepidermal bül oluşumu ile karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır. Oral mukoza hemen her zaman tutulmakla birlikte vakaların %50'sinde diğer mukozal alanlar ve deriden önce ilk olarak etkilenen alandır (63). PV daha yaşlı hastalarda ve genellikle beşinci dekatta başlangıç gösterir. Oral lezyonları vezikül veya bül olarak başlar ve daha sonra rüptüre olarak ülserleşir (17). Bu lezyonlar kalıcı olarak bilinirlerse de bazen RAS'a benzer şekilde daha sonra tekrarlamak üzere kendiliğinden iyileşebilirler (22). Suprabazal tabaka hücreleri yüzeyinde DİF ile IgG antikorları görülür (17).

BP, genellikle yaşlılarda ve 60 yaş üzerinde görülür. Uylukların iç ve ön kolların fleksör yüzlerinde, aksillada, kasıklarda ve karında gergin büller vardır (17). Oral mukoza lezyonları PV'den daha nadirdir (64). Olguların %20-30'unda oral mukozada veziküller ve erozyonlar görülmektedir (55). Deri lezyonlarını takiben oral tutulum ortaya çıkar ve immün floresanda bazal membranda lineer IgG ve C3 birikimi görülür (17).

Müköz membran pemfigoidi oral mukoza dışında göz, özefagus, nazofarinks ve larinkste de lezyonlara neden olabilir. Spontan ortaya çıkabilen kolayca rüptüre olan ağrılı ülser bir tablodur. Damak, jinjiva en sık tutulan alanlar olup hasta bu aşamaları geçip doktora kronik deskuamatif jinjivit tablosu ile de gelebilir (60).

EEB'ler, hafif mekanik travmalar sonucu deride ve bazen hem deride hem de mukozalarda bül oluşumu ile karakterize bir grup kalıtsal dermatozlardır. Distrofik formunda çok şiddetli oral tutulum vardır. Resesif formunda ise diş çürümeleri, diffüz

oral ülserler, skarlar, mikrostomi, vestibüler obliterasyon, ankiloglossi sık görülen bulgulardır (33).

Dermatitis herpetiformis ve çoğu lineer IgA dermatozu olgusunda oral mukozada maküller, papüller, veziküller ve erozyonlar görülebilmektedir. Çocukluk çağıının kronik büllöz dermatozunda da oral ülserasyon bildirilmiştir (55).

2.9.5. İlaçlarla İlişkili Oral Ülserler

İlaçlarla oluşan ülserler, genellikle tek izole ve dilde etrafı eritematöz halo ile çevrili bir şekilde ortaya çıkarlar. Kullanım sürelerine bağlı olmakla beraber ilaçlara bağlı bu ülserler klasik tedavilere dirençli olurlar ve kronikleşirler. En sık neden olan ilaçlar beta blokerler, immünsüpresanlar, antikolinerjikler, bronkodilatörler, vazodilatörler, proteaz inhibitörleri, bifosfonatlar, antibiyotikler, NSAİ ilaçlar ve antihipertansiflerdir. Genellikle ilaçlar kesildiğinde lezyonlar kaybolurlar (60).

Eritema multiforme (EM), Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) genellikle ilaç (sülfonamidler, antikonvülzanlar, NSAİ'ler ve antibiyotikler) kullanımına ve bazen infeksiyonlara bağlı gelişen, belirgin mukoza tutulumuyla beraber deri lezyonlarının da görüldüğü hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Mukoza bulguları dudak ödeminden diffüz ağrılı intraoral hemorajik ülserlerin görüldüğü ağır bulgulara kadar değişebilir. Klasik EM, genellikle reküren herpes infeksiyonlarının tetiklemesiyle ortaya çıkar (33). Oral kavitede ülser olarak değil eritemli bir plak olarak başlar. Klinik seyrinde önce tipik bir bül oluşmakta, bu bül açıldıktan sonra sekonder olarak infekte olmakta ve ülserasyon gelişmektedir. Neredeyse tüm eritema multiforme vakaları deride de tipik lezyonlara sahiptir (17).

SJS ve TEN genellikle ilaç kullanımına bağlıdır. Ateş, bulantı, kusma, kas, eklem ağrılarının olduğu bir-iki günlük prodromal dönemden sonra yüzde, boyunda, gövdede eritematöz purpurik maküllerle başlar ve üzerlerinde gevşek büller ortaya çıkar. İki veya daha fazla mukozada (ağız, göz, genital, solunum) belirgin tutulum vardır. Dudakta hemorajik krutlar, dil, damak, yanak mukozasında gri beyaz psödomembranla kaplı ağrılı erozyonlar ve ülserler görülür. Tanı klinik özellikler ve ilaç öyküsüne dayanır (33).

Deride aynı bölgede tekrarlayan, üzerinde bül gelişebilen, lividi eritemli yuvarlak veya oval net sınırlı plakların görüldüğü fiks ilaç reaksiyonu mukozalarda bül veya erode plak olarak görülür. Sonra çevresi eritemli hiperpigmente bir maküle döner. Tanı için tipik klinik ve anamnez genellikle yeterlidir. Bazen biyopsi ve yama testi yapılması gerekebilir (33).

Sistemik kemoterapi ve baş boyun radyasyonunun komplikasyonlarından biri olan orofaringeal mukozit, bifosfonatlarla oluşan osteonekroz ve nekrotik alveolar kemiğe bitişik oral mukoza ülserasyonu ve deride büllerin eşlik edebildiği TEN'e benzer eritematoz maküllerle başlayan graft versus host hastalığı oral mukozada diffüz mukozal erozyon ve ülserlerle karşımıza çıkabilen diğer özel tablolardır (33).

2.9.6. Dermatozlara ve Sistemik Hastalıklara Eşlik Edebilen Oral Ülserler

Hem diskoid hem de sistemik lupus eritematosus (SLE)'un seyrinde oral mukozada diskoid plaklar, erozyonlar, ülserler görülebilir (33). Klinik ve histopatolojik olarak liken planustan ayrımı güç tablolar ortaya çıkabilmektedir. En çok dudak ve yanak mukozasında yerleşirler ve SLE'de tanı kriterlerinden birini oluştururlar. Ayrıca Sjögren sendromu, periarteritis nodoza ve temporal arteritte de oral ülserasyonlar görülebilmektedir (55).

Liken planus etiyolojisi bilinmeyen, oral mukoza tutulumunun %50 olduğu kronik mukokutanöz bir hastalıktır. Anderson (1968) tarafından retiküler, papüler, plak, atrofik, büllöz ve ülser olmak üzere oral tutulumun 6 tipi tarif edilmiştir. Lezyonlar en fazla yanak mukozasında olmak üzere, dil ve dudaklarda da bulunabilmektedir. Nadiren lokalize veya yaygın ülserler oral kaviteyi kaplayabilirler. Oral ülser liken planus olarak isimlendirilen bu tabloda %1-10 arasında malign transformasyon görülmektedir (65).

Wegener granülomatozu, üst ve alt solunum yollarında nekrotizan granülomlar, glomerulonefrit ve vaskülitte karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Damakta derin granülomatoz ülserler, jinvivada fokal eritemli şişlikler ve alveolar kemik kayıplarına neden olabilir (33).

2.9.7. Malign Lezyonlar

Skumöz hücreli karsinom (SHK), tükürük bezi karsinomu, malign melanom, Hodgkin hastalığı, Nonhodgkin ve Burkitt lenfoma ve Langerhans hücreli histiyositoz oral mukozada ülserle neden olabilen malign durumlardır (33). Ancak oral mukozada ülserle neden olan en önemli hastalık oral lokalizasyonlu SHK'dir. Endofitik, ekzofitik ve mikst görünümlü olabilen bu ülser, erken dönemde fark edilip cerrahi tedavi uygulandığında çok başarılı sonuçlar verir (60). Ülsere SHK'nin genellikle aftöz ülserlerden ayrımı kolaydır. Derin bir ülserdir ve inflamatuvar olmayan sert yuvarlak bir sınırı vardır. Genellikle gelişiminin son aşamalarına kadar ağrısızdır ve hassasiyet yoktur. Ayrıca malignite ve granülomatöz inflamasyon, santral ülserleşme ve yıkımdan önce mevcuttur. Mukozal bir ülserin altında kemik destrüksiyonu ciddi bir durumdur. Bu, aftın bir görünümü değildir ve daha çok maligniteyi göstermektedir (3). Uzun süreli oral ülserlerde akla gelmesi gereken bu durum biyopsi ile doğrulanır ve tedavi edilir (60).

2.9.8. Hematolojik Hastalıklar

Oral ülserler birçok hematolojik hastalıkla beraber olabilir. Bunlar içinde anemi, lösemiler, lenfomalar, multiple myeloma ve nötropeni sayılabilir (60).

2.9.9. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, oral mukozadaki ülserler dışında gastrointestinal sistemde ortaya çıkan ülserler ve kramp, melena, bulantı, kusma, diyare gibi semptomlarla beraberdir (60).

2.10. PROGNOZ

RAS, çoğu hastada yaşla birlikte iyileşir veya hafifler. RAS'ın yetişkin dönemde başladığı ya da kötüleştiği durumlarda altta yatan tanımlanabilir bir predispozan neden genellikle bulunmaktadır (66).

2.11. TEDAVİ

RAS'ın etiyolojisi bilinmediğinden kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavi semptomatik olup tedavinin amacı ülserlerin sayısını azaltmak, boyutlarını küçültmek, hastanın lezyonsuz periyodlarını arttırmaktır. Tedavi yaklaşımı anamneze, hazırlayıcı faktörlere, ağrının şiddetine, alevlenmelerin sıklığına ve hastanın ilaç tolerabilitesine göre değişmektedir (6).

Tedaviye başlamadan önce ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. RAS'ın tedavisinde ilk adım predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır (18). Anamnezde göz, genital ve gastrointestinal sistem semptomları araştırılmalı ve bir alerji hikayesi olup olmadığı öğrenilmelidir. Tam kan sayımı ve vitamin B12, demir veya folat yetmezliğinin tespiti için kan testlerine başvurulmalıdır (3). Hastanın sistemik bir hastalığının varlığında gerekli konsültasyonlar yapılmalı, diş protezi kullananlarda protezin mümkün olduğunca az travmatik olmasına dikkat edilmelidir. Nutrisyonel eksiklik varsa replase edilmeli, ilaca bağlı olan oral aftlarda mümkünse ilaç değiştirilmelidir (18).

Son yıllarda geliştirilen ortak görüşe göre amaç, lokal travmatik etkenlerden korunmak, lokal immün cevabı baskılayarak ağrıyı ve ülserasyon süresini azaltmak ve sekonder enfeksiyonu önlemektir (3). RAS tedavisinde önerilen ilaç tedavilerinin büyük çoğunluğu açık klinik araştırmalar ve olgu bildirilerine dayanmakta olup randomize çift kör çalışmalar çok azdır (1).

Hastalara, ağız temizliği için mümkün olduğu kadar travmatize edici olmayan işlemler uygulamaları önerilmelidir. SLS'nin RAS'taki etkisi kesin olmamakla birlikte, hastaların bu maddeyi içeren diş macunlarını kullanmamaları faydalı olabilir. Ayrıca

hastalara yumuşak ve küçükbaşlı diş fırçası kullanmaları, sert, keskin kenarlı gıdalardan uzak durmaları, çiğnerken konuşmamaları da önerilmelidir (1).

2.11.1. Topikal Tedaviler

2.10.1.1. Antimikrobiyal Ajanlar

Mikrobiyal kontaminasyonu ve sekonder infeksiyonları kontrol etmek için kullanılırlar (22).

Klorheksidin glukonat, benzydamin hidroklorid, betadin, karbeneksolon disodyum gibi antimikrobiyal ajanlar içeren gargara, spreya veya jellerin ağrıyı azaltabildiği ve aftın süresini kısalttığı ileri sürülmektedir (18). Klorheksidin %0.2'lik gargarası veya %1'lik jelinin RAS'taki etkisi, çok sayıda randomize çalışma ile araştırılmış ve ülser süresini kısalttığı, ülsersiz gün sayısını arttırdığı bildirilmiştir (1). Triklosan aynı zamanda antiseptik, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri de olan geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajandır (67).

Topikal tetrasiklinlerin (aureomisin, klortetrasiklin, tetrasiklin) ülserin iyileşme zamanını ve/veya ağrıyı azalttığını düşündüren plasebo kontrollü çalışmalar vardır (1). Plasebo kontrollü bir çalışmada, doksimsin siyanoakrilat içinde topikal olarak uygulanmış ve ağrı şiddetinde önemli azalma sağlandığı, topikal doksimsin tedavisinin doku yıkımını azalttığı ve dolaylı olarak inflamasyonu baskıladığı belirtilmiştir (68). Sık tekrarlama gösteren RAS'lı hastalarda yapılan randomize bir çalışmada %0.2'lik minosiklin ve %0.25'lik tetrasiklin gargaraları karşılaştırılmış ve topikal minosiklinin ağrının şiddet ve süresini azaltarak ağrı kontrolünde tetrasikline oranla daha anlamlı bir düzelmeye yol açtığı belirtilmiştir (69).

Tetrasiklinin 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içinde çözülerek 1-2 dakika ağızda tutulduktan sonra yutulur ve günde 4 kez uygulanabilir. Tetrasiklin antibakteriyel, antimikoplazmal ve antiviral etkilerinin yanında kemotaksisi de baskılamaktadır. Ağrı yakınmasını azaltırken iyileşmeyi de hızlandırmaktadır. İlacın beş güne kadar olan kullanımlarında yan etki gözlenmezken, daha uzun süreli kullanımlarda oral mukozada fungal infeksiyon riski artmaktadır (70). Tat alma duyusunda bozukluk, oral kandidiyazis ve farinkste yanık benzeri his oluşmasına neden olabilirler. Altı yaşından

küçük çocuklarda, dişlerde renk değişikliği yapabileceği için kullanılması uygun değildir (71).

Tetrasiklinli gargaralar sadece sekonder infeksiyonları önlemekle kalmaz aynı zamanda kollejenaz aktivitesini de inhibe eder (22).

2.10.1.2. Kortikosteroidler

Gargara, pomad, krem veya jel formunda topikal kortikosteroidler, sistemik yan etkisi olmadan rahatlıkla kullanılabilmekte ve birçok ülkede tedavinin temelini oluşturmaktadır (18). Jeller, krem ya da pomadlardan daha iyi tutunmalarına rağmen temas süresini artırmak için orabaz gibi adheziv bazlar ile karıştırılabilirler. Lezyonlar şiddetli ve çok sayıda olduğunda steroidler sıvı veya sprey bazlı formlarda (bir uygulama yatmadan önce olmak üzere) günde 2-4 kez uygulanabilirler (36). Gündüzleri topikal bir aneztezik ve geceleri topikal olarak uygulanan kortikosteroid pomad ile kombinasyon, geniş kabul gören bir tedavi rejimidir (67).

Kortikosteroidlerin iki farklı etki yolu vardır. Generalize antiinflamatuvar etkisi her evredeki ülserasyonun ilerlemesini yavaşlatır ve rahatsızlık hissini azaltır. İkinci etkisi ise T lenfositlerini spesifik olarak bloke etmesine bağlıdır. Duyarlanmış lenfosit konsantrasyonu, ülserasyondan önce ve ülserasyonun erken dönemlerinde olduğu için, bu dönemde ilaç maksimum etki gösterir. Ülserasyonun oluşması ve duyarlanmış lenfosit konsantrasyonundaki düşme ile birlikte steroidin spesifik blokaj etkisi önemsiz hale gelir ve ilacın sadece antiinflamatuvar etkisi devam eder. Bu nedenle maksimum fayda için ülserasyonun en erken prodromal belirtilerine dikkat edilmesi gereklidir. Oral topikal uygulamalar için en çok benimsenen ilaçlar hidrokortizon hemisüksinat ve triamsinolon asetoniddir. Orabaz içindeki triamsinolon asetonid günde 3-4 kez uygulanır. Triamsinolonun intralezyonel enjeksiyonu sadece derin ve çok ağrılı aftlar için tavsiye edilmektedir (4). Bu uygulamanın iyileşmeyi hızlandırdığı ve iki günde ağrıyı hafiflettiği belirtilmektedir (71).

Uzun süreli veya tekrarlanan uygulamalarda esas sorun adrenal süpresyondur. Bununla birlikte flusidonid ve betametazon-17-valerat gibi güçlü steroidlerin bu bakımdan ciddi problemlere yol açabileceğine dair çok az sayıda veri mevcuttur (1).

Ayrıca kortikosteroidlerin kandidiazis ve diğer sekonder infeksiyonlarda artışa neden olabileceği unutulmamalıdır (36).

2.10.1.3. Analjezik ve Anestezikler

Benzidamin hidroklorid ülser iyileşmesinde plasebodan daha etkili değildir, fakat ağrıyı geçici olarak azaltabilir. Benzokain ve lidokain gibi anestezik ajanlar da ağrı kontrolünde kullanılabilir (71). Benzokain genellikle yemeklerden önce, %6.4-20 oranlarında ve pamuk uçlu bir aplikatör yardımıyla, geçici rahatlama sağlamak amacıyla uygulanan ve en sık kullanılan anestezik ajandır. Aşırı kullanımı nörotoksisiteye yol açabilir. Bir antihistaminik olan difenhidramin magnezyum içeren antiasitlerle 1/1 oranında karıştırılarak çalkama şeklinde kullanıldığında ağrıda azalma ve rahatlama sağlar (36). Topikal diklofenak da ağrının rahatlatılmasında yarar sağlayabilir (1). Randomize çift-kör bir çalışmada %2.5'luk hyaluronik asit içindeki %3'lük diklofenak, topikal olarak uygulanmış ve ağrıda belirgin azalma bildirilmiştir (67).

2.10.1.4. İmmünmodülatörler

RAS tedavisinde yararlı olduğu ileri sürülen topikal immünmodülatör ilaçlar arasında; azelastin, karbenoksolon, 5-aminosalisilik asit, prostaglandin E2, IFN- α , siklosporin ve GM-CSF sayılabilir (1, 6).

2.10.1.5. Diğer Antiinflamatuvar Ajanlar

Bir hücre koruyucu ve antioksidan olan sukralfatın %20'lik solüsyonunun RAS'ta klinik remisyon sağladığı ileri sürülmüştür (18). Topikal sukralfat 5 ml dozunda günde dört defa uygulandığında RAS ülserlerinin tedavisinde etkili bulunmuştur (67). Ülsere dokuya bağlanarak bir bariyer oluşturur ve yara iyileşmesini hızlandırır (70). Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, iki yıllık izlem sonrasında sukralfatın plaseboya kıyasla ağrı süresini azaltma, iyileşmenin hızlanması, tedaviye yanıt ve remisyon süreleri açısından üstün olduğu gösterilmiştir (72).

Antiallerjik ve antiinflamatuvar bir ajan olan amleksanoksun %5'lik pat formunun ülserin ağrısını ve iyileşme süresini azaltabileceği ve herhangi bir yan etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir. Günde dört kez uygulanması önerilmektedir (71). Yapılan bir çalışmada %5 amleksanoks, penisilin G, gümüş nitrat koter ve doksimesinin tedavi seçeneği olarak fayda ve riskleri araştırılmış, ağrıda, iyileşme süresinde ve rekürenslerde azalmaya bakılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Bu kriterlere göre RAS tedavisinde en etkili tedavi seçeneğinin amleksanoks olduğu belirtilmiştir (73).

%5'lik asetil salisilik asit krem günde üç defa aftın üzerini örtecek şekilde az miktar uygulandığında ağrıyı azaltabilir ve oral aft süresini kısaltabilir. Az sayıda hastada yapılan kısa süreli bir çalışmada topikal prostoglandin E2 jelin yeni aft çıkışını engellediği belirtilmiştir (67).

Randomize çalışmalar sodyum kromoglikat içeren pastillerin de semptomatik rahatlama etkili olduğunu göstermektedir (1).

2.10.1.6. Fiziksel Yöntemler

RAS tedavisi için pek çok fiziksel yöntem önerilmiştir, ancak çoğu pratik değildir. Önerilen fiziksel tedaviler, cerrahi eksizyon, debridman, lazer, düşük doz ultrason, gümüş nitrat gibi kimyasal koterizasyon ve siyanoakrilatlar gibi fiziksel bariyerlerin kullanımıdır (1, 6). Düşük yoğunlukta, non-termal, karbondioksit lazerin tek seans olarak uygulanmasının fark edilebilir herhangi bir yan etkiye yol açmaksızın, MiAÜ'de ağrıyı hızlı ve dramatik olarak azalttığı gösterilmiştir (74).

2.10.2. Sistemik Tedavi

Sık tekrarlayan veya topikal tedaviye yanıt vermeyen RAS'lı kişilerde hastalığı kontrol altına alabilmek için sistemik tedavi gerekebilir (15).

2.10.2.1. Kolşisin

Kolşisin, in vitro ortamda tübülün moleküline bağlanarak mikrotübül oluşumunu sağlayan polimerizasyonu engellemektedir. Mikrotübüler toksikasyon hücrenin mitozunun metafazda duraklamasına sebep olur. Lökositlerdeki en belirgin etkisi, düşük

konsantrasyonlarda bile kemotaksisi inhibe etmesidir. Kolşisinin antiinflamatuvar etkisinin kemotaksisi inhibe edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmekte iken sonradan yapılan çalışmalarda düşük dozlarda bile TNF- α veya IL-1'e yanıtta rol oynayan endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin (E-selektin) sayısını değiştirmeksizin dağılımını değiştirdiği, lökosit-endotel etkileşimini inhibe ettiği, nötrofil membranındaki adezyon moleküllerinin distribüsyonunu (L-selektin) azalttığı ve bu yolla lökositlerin migrasyonunu azalttığı, dermal alandaki VCAM-1 sentezini baskıladığı ve PNL'den de sitokin salınımını süprese ettiği saptanmıştır (75).

Kolşisinin RAS'lı hastaların %63'ünde lezyonların sayısını azalttığı ve lezyon süresini kısalttığı gösterilmiştir (67). Klinik olarak aftın ağrısı ve sıklığı üzerine etkisi olduğu kabul edilse de her hastanın cevabı farklı olabilmektedir. İki ay boyunca 1.5 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir (18). Sonrasında takiben 1-2 mg/gün dozunda uzun süreli tedavi önerilir (67). Eisen ve ark. (2001), 3x 0.6 mg/gün kolşisin tedavisi ile hastalarının %50'sinde aftların sıklığında ve şiddetinde azalma görüldüğünü bildirmişlerdir. Ancak yapılan çalışmalar, ilacın kesilmesi durumunda uzun süreli izlemde atakların yineleyebileceğini ortaya koymuştur (75). Pentoksifilin, benzatin penisilin, immünsüpresifler ve İNF- α ile kombine olarak kullanılabilir (67).

Bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare en sık görülen ve dozun azaltılmasıyla gerileyen yan etkileridir. Diğer yan etkileri miyopati, nöropati, agranüloitoz, aplastik anemi ve alopesidir (75). Ayrıca kolşisin vitamin B12'nin emilimini azaltıp serum seviyesini düşürdüğünden aftöz stomatit riskini de arttırmaktadır (18).

2.10.2.2. Pentoksifilin

Hücre reseptörleri aracılığı ile hücre fonksiyonlarını düzenler (76). Bir metil ksantin derivesi olan pentoksifilin, lökosit kemotaksisini, monosit kaynaklı TNF üretimini, İL-1 ve TNF'ye lökosit cevabını, NK hücre aktivitesini azaltır ve antijen spesifik T ve B lenfosit aktivasyonunu inhibe eder. RAS'ın etyopatogenezi ve pentoksifilinin etki mekanizması karşılaştırıldığında, RAS'taki immünolojik değişiklikleri düzeltebilecek özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Ülkemizde RAS'lı hastalarda yapılan tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada pentoksifilinin lokal tedaviye üstünlüğü anlamlı bulunmuş ve RAS tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (77). Ayrıca

kontrollü çalışmalarda pentoksifilin 300 mg dozunda, günde bir-üç defa kullanılmasının orogenital aftlarda etkili olduğu gösterilmiştir (67).

2.10.2.3. Kortikosteroidler ve Azatiyoprin

RAS tedavisinde uzun yıllar çok sayıda ilaç denemesine rağmen prednizon hala en sık kullanılan ajandır (27). Sistemik kortikosteroidler akut kötüleşme gösteren ve kolşisin ile pentoksifilin tedavilerine yetersiz yanıt alınan kişilerde kullanılırlar. Atak sırasında oral prednizolon 10-30 mg/gün dozunda bir aya kadar verilebilir. Üç gün süresince 100 mg/gün intra venöz puls tedavisi, uzun süreli prednizolon tedavisinde görülen yan etkiler olmadan şiddetli RAS olgularında hızlı iyileşme sağlar (67). Uzun dönem kullanımları depresyon, hiperglisemi, lipodistrofi, aydede yüzü ve hipotalamik-hipofizer-adrenal aks süpresyonu gibi yan etki riski taşıdığından sadece kısa süreyle kullanılmalıdırlar. Etkili bir tedavi için ihtiyaç duyulan prednizon dozunu azaltmak için azatiyoprin gibi diğer bir immünsüpresif ajanla kombine edilebilir (27).

Azatiyoprin antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi baskılayarak gösterir (70). 6-merkaptopürinin ön ilacı olan azatiyoprin, tiopürin metil transferaz enzim eksikliği olan insanlarda pansitopeni ve ciddi toksisiteye yol açabilir (76). Sekonder infeksiyonlar, bulantı, kusma, anoreksi, diyare, lenforetiküler ve diğer maligniteler gibi ciddi yan etkiler uzun dönem kullanımı sonrasında görülebirlirler (27).

2.10.2.4. Dapson

Dapson, yani 4-4'-diaminodifenilsülfon, sülfonlar arasında yapısal olarak en basit olandır. PNL kemotaksisini ve lenfositlerin mitojen ile uyarılmış transformasyonunu inhibe eder. Ayrıca miyeloperoksidazı ve hücre dışı ksantin oksidaz sistemini de inhibe eder ve PNL uyarılmasıyla oluşan toksik oksijen radikallerinin zararlı etkilerini tersine çevirir. RAS tedavisinde dapson, özellikle süpresif tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda faydalıdır. Kolşisin gibi, dapson da etkisini temelde inflamatuvar hücre göçünü baskılayarak etki ediyor olabilir ve 50-150 mg/gün dozunda aft oluşumunu baskılamak için kullanılır. Farmakolojik yan etkiler hemolitik anemi ve methemoglobinemidir. İdiyopatik yan etkiler arasında periferik nöropati, akut psikoz,

şiddetli hipoalbuminemi, agranülositoz (%0.2-0.4) ve dapson sendromu vardır. Ayrıca EM, eritema nodozum ve TEN’de bildirilmiştir (78).

2.10.2.5. Levamizol

Bir antihelmintik ajan olan levamizol immünomodülatör etkisi nedeniyle kullanılır (70). Ataklar sırasında haftada ardışık üç gün süresince 150 mg/gün dozunda kullanıldığında orogenital aftlarda etkili olabileceği belirtilmiştir (67). Nadiren tam bir klinik düzelme sağlar. Ancak bulantı, koku alma duyarlılığının artması, tat almada bozukluk ve agranülositoz gibi yan etkileri direçli olgular dışında kullanımını engellemektedir (1). Ağrıyı, ülser süresini ve sayısını, nüks sıklığını belirgin derecede azalttığını bildiren bazı yayınlar da bulunmaktadır (27).

2.10.2.6. Talidomid

Talidomidin RAS tedavisinde kullanılan en etkili ajan olduğu bilinmektedir ve randomize kontrollü bir çalışmada tedavi edilen hastaların yaklaşık olarak %50’sinde iyileşme gözlenmiştir (19). Nötrofil kemotaksisi ve monosit fagositozunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Monositlerden TNF ve lenfositlerden INF- γ salınımını baskılar. MjAÜ ve MiAÜ’de 50-400 mg/gün dozunda kullanıldığında 7-10 günde remisyon sağlanır. Ayrıca talidomidin ülser ağrısını da giderdiği belirtilmektedir (71). Talidomidi 100-300 mg/gün dozda 6 ayın üzerinde kullanan hastaların %6’sında periferik nöropati ile akral parestezi, %22’sinde ise elektrofizyolojik bozukluklar ortaya çıkmıştır. Uyku hali, baş ağrısı gibi merkezi sinir sistemi bulguları, kserostomi ve kabızlık sık görülen diğer yan etkileridir (70). Talidomidin teratojenik etkisi, tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Hastaların %20-50’sinde ortaya çıkar ve bu etki doza veya kullanma süresine bağlı değildir (71).

2.10.2.7. Diğer Ajanlar

Etretinat, sulodeksid (düşük molekül ağırlıklı heparin ve dermatan sülfat), transfer faktör, gamaglobulin ve siklosporin tedavilerinin de yararlı olduğu bildirilmiştir. Yine HSV’lerin RAS etiyojisindeki muhtemel rolüne bağlı olarak bazı

yazarlar asiklovir kullanılmasını önermişlerdir. Ancak yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Diğer bir antiviral ajan olan INF- α çift kör bir çalışma ile değerlendirilmiş, iki haftalık tedaviden sonra, 19 hastanın 11'inde 6 ay gibi uzun bir süre remisyon sağlanmıştır (71).

Randomize kontrollü bir çalışmada klofazimin (bir ay 100 mg/gün, sonra gün aşırı 100 mg) ve kolşisin 3x0.5 mg/gün tedavileri 6 aylık kullanımlarının ardından karşılaştırılmıştır. Klofazimin verilen kişilerin %17-44'ünde tedavi süresince başka aftöz atak epizodu görülmezken, kolşisin alan grubun %23-45'inde gastrointestinal yan etkilerden dolayı tedavi kesilmiştir. Değerlendirme kriterlerine göre aftöz atakları devam eden klofazimin grubunda, diğer tedavilere oranla sonuçlar daha iyi olarak tespit edilmiştir (79).

Premenstrüel dönemlerde aft görülen bayanlarda yılda bir kez uygulanan subkutan testesteronun etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda, yüksek düzeyde östrojen içeren oral kontraseptifler başarıyla kullanılabilir ve 3-6 ay sonra düzelme beklenebilir (67).

3. OTOİMMÜN TİROİD HASTALIĞI

Otoimmün hastalıklar (OH), bir uçta organa özgü hastalıkları ve diğer uçta da sistemik hastalıkları içermektedir. Organa özgü OH'da tiroid, mide, pankreas, sürrenal en sık etkilenen hedef organlardır. Bu hastalıklarda antijen, hedef organlarda yer almaktadır. Organa özgü OH'da en sık otoimmün tiroid hastalıkları (OTH) ve bunların arasında da en sık Hashimoto tiroiditi (HT) görülmektedir (80).

OTH, tiroid otoantijenlerine yönelik otoimmün yanıt sonucu oluşan, ortak özellikleri yanında patolojik ve klinik olarak değişik özelliklere sahip, endokrin sistemin sık görülen hastalıklarındandır. Klinik görünüm, asemptomatik olgulardan hipotiroidi bulgularına, nadiren hipertiroidi bulgularına uzanan geniş bir yelpaze içindedir (81). OTH başlığı altında Graves hipertiroidi (GH), HT ve postpartum tiroidit yer alır (82). Ayrıca sessiz tiroidit, otopside olguların %20'sinde saptanan ve klinik bulgunun olmadığı fokal tiroidit bu hastalık grubunda sayılabilmektedir. Bu farklı formlar

arasındaki ilişkiler tam olarak bilinmemektedir (81). Fatourehci ve ark.nın yaptığı araştırmada OTH olanların %20'sinde başlangıçta hipotiroidi semptomları bulunurken, %5'inde hipertiroidizm bulguları tespit edilmiştir (83).

GH, von Basedow hastalığı olarak da isimlendirilmektedir. Tiroid glandının hiperfonksiyonu ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Diffüz guatr, kanda tiroid hormonlarının aşırı yükselmesi sonucu çevre dokuların yüksek seviyedeki hormonların etkisi altında kalması ile ortaya çıkan fizyolojik ve klinik bulgular ile karakterize tirotoksikoz, infiltratif orbitopati ve oftalmopati (Graves oftalmopatisi) ve bazen infiltratif dermopati ile karakterizedir. Dolaşımdaki mevcut antikorlar tiroid stimulan hormon (Thyroid stimulating hormone, TSH) reseptörlerini stimüle etmekte ve tiroid glandının etkilerini taklit ederek GH'yi ortaya çıkarmaktadır (84). GH, oldukça yaygın bir hastalıktır. İyot eksikliği olmayan yörelerde 40 yaştan önce ortaya çıkan hipertiroidizmin en sık sebebi olmakla birlikte her yaşta görülebilmektedir. Çeşitli çalışmalarda hastalığın prevalansı yaklaşık %1 olarak saptanmıştır ve kadınlarda erkeklerden 5-10 kat daha sık görülmektedir (85).

HT, ilk kez 1912 yılında Hashimoto'nun dört hasta üzerinde tanımladığı ve tiroid bezinin diffüz lenfositik infiltrasyonundan dolayı "struma lymphomatosa" adını verdiği, en sık görülen tiroidit formudur. Gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte yıllık insidansı binde 0,3-1,5 olarak bildirilmektedir. Kadın/erkek oranı 6-20/1'dir. Özellikle 30-50 yaşları arasında sıktır. Genellikle ailede HT, guatr, hipotiroidi veya GH öyküsü mevcuttur (84). HT, hipotiroidinin en sık nedenlerindendir ve hastalığın tanısı serumda tiroid otoantikorlarının saptanması ve tiroid bezinin diffüz ve irregüler hipoekojenitesine ait karakteristik ekografik paterne dayanır. Hastaların çoğu asemptomatik olup %20'sinde hipotiroidizm saptanmaktadır (86).

GH ve HT, farklı fenotiplerine rağmen, bazı etyolojik eşdeğerliklere sahiptir. Öncelikle her iki hastalıkta da tiroid peroksidaz (TPO) enzimine yönelik antikorlar sıklıkla pozitifdir. Hastalıkların aynı aile bireylerinde bulunabilmesi de, ortak bir genetik alt yapıyı düşündürmektedir (82). Pozitif anti-tiroglobulin antikoru (anti-TG) ve anti-TPO antikorlar düzeyleri primer OTH için tanı koydurucudur ve OTH, tiroglobüline karşı gelişmiş dolaşan antikorların ölçümü ile kolaylıkla saptanabilmektedir (86).

TPO, tiroid bezindeki T4 (tiroksin) ve T3 (triiodotironin) sentezi aşamalarında anahtar işlevi gören enzimdir. Bu enzim ayrıca, otoimmün tiroid hastalıklarının en temel

bulgularından birisi olan anti-TPO antikorlarının da gelişiminde oto-antijen olarak rol oynar. Eskiden antimikrozomal antikor (AMA) çatısı altında toplanan bu antikorlar HT'de hemen her zaman (%95), postpartum tiroiditte 2/3 ve GH'de %75 oranında pozitifdir. Anti-TPO'nun ötiroid bireylerdeki pozitifliği %12-26 arasındadır. Bu antikoru tiroid bezindeki lenfositik infiltrat hücreleri tarafından sentezlendiği, anti-TPO antikoru serum titresinin ötiroid bireylerde tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyon düzeyiyle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bireylerde TSH düzeylerinin normal sınırlar içerisinde olması durumunda dahi, anti-TPO titreleri ile TSH doğrudan ilişki göstermektedir. Bu bakımdan serum tiroid hormonları ve TSH düzeyinin normal olduğu durumlarda anti-TPO pozitifliği, ileride gelişebilecek tiroid eksikliğinin öncülü olarak kabul edilmektedir. Örneğin bu antikoru ötiroid kadınlarda pozitif olması halinde, her yıl %2,1 ihtimalle hipotiroidizm gelişme riski ortaya çıkmaktadır. Yeni geliştirilmiş tetkik yöntemleri bu antikora aşırı düzeyde duyarlıdır, antikor bu nedenle hemen hemen herkeste çok düşük titrelerde de olsa tespit edilebilmektedir; ne var ki anti-TPO sadece tetkik yöntemine özgü üst sınırın üstünde tespit edildiğinde hipotiroidizm yönünden bir risk olmaktadır. Sonuç olarak, tiroid otoantikorları serum tiroid hormonları ve TSH'nın ölçülmesi yoluyla tespit edilemeyen, çok hafif düzeydeki subklinik hipotiroidizmi işaret eder. Diğer bir tiroid otoantikoru da anti-tiroglobulin antikoru (anti-TG)'dur (87). Anti-TPO, anti-TG'den farklı olarak hücresel sitotoksisteyi tetikleyebilmektedir. Tiroid antikoru pozitifliğinde kadın/erkek oranı 2/1 ila 3/1'dir. Etnik kökenin ve tüketilen iyot miktarının tiroid antikoru prevalansına etkisi olabileceği bildirilmiştir (82).

Subklinik hipotiroidi (ya da sessiz otoimmün hipotiroidizm) hafif düzeydeki bir tiroid bozukluğu türüdür. Bu tabloda TSH düzeyleri artmışken, serbest T4 düzeyleri normal sınırlar içerisinde. Bu durum tüm kadınların %5-10'luk bölümünü etkiler ve büyük oranda anti-TPO antikoru pozitifliği ile birlikte (88). Sessiz OTH deyimiyle tiroid otoantikorlarından herhangi birinin pozitif olması halidir, ancak kişide açık hipotiroidizme özgü klinik ve laboratuvar bulgularının gözlenmemesi gerekir. Subklinik hipotiroidi sessiz otoimmün hastalık kavramı içinde değerlendirilebilecek bir durumdur (89).

Bilindiği gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla bir arada ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeninin bu hastalıkların patogeneziindeki ortak bir otoimmün mekanizma olduğu düşünülmektedir. HT ve GH gibi tiroide ait OİH'ler, SLE, miyastenia gravis, multipl

skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik ürtiker ve vitiligo gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilmektedir (5).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanlığı'nın 27/10/2009 tarihli ve 02 Karar no'lu izni ile 'Rekürren Aftöz Stomatit'li Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikor Düzeyleri' isimli tez projesi olarak yapıldı.

Çalışmaya Aralık 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde RAS tanısıyla takip edilen 90 hasta ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce çalışmayla ilgili bilgilendirilerek, bilgilendirilmiş olur formu dolduruldu. Bilgilendirilmiş olur formuna onay vermeyenler ile gebelik ve emzirme durumu olanlar çalışmaya alınmadı.

Araştırmaya dahil edilen hastaların ad-soyadları, yaşları, cinsiyetleri, hastalık süreleri ve anamnez bilgileri kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerden Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Hormon Laboratuvarı'nda değerlendirilmek üzere venöz kan alındı. Tiroid hormon tetkiklerinde; serum TSH, serbest ve total triiodotironin (sT3, TT3), serbest ve total tiroksin (sT4, TT4), tiroglobulin düzeyleri ve tiroid otoantikorlarından anti-TPO ve anti-TG düzeyleri, hormon laboratuvarında bulunan Abbott Architect İ4000 SR immünassay hormon cihazı kullanılarak çalışıldı. Ayrıca Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda tiroid ultrasonografi (USG)'leri çekilerek tiroid bezi büyüklük, nodül oluşumu ve parankim homojenitesi açısından değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler bakımından tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade

edilirken, kategorik yapıdaki değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından, grup ortalamalarını karşılaştırmada Student-t testi kullanılmış ve bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve SPSS 13 istatistik paket programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Çalışmamıza RAS tanılı 90 hasta alındı. Hastalarımızın 65'i bayan (%72,2), 25'i erkekti (%27,8). Bayanların yaşları 9-63 arasında ve erkek hastaların yaşları 12-57 arasında değişiyordu. Ortalama yaş bayanlarda $33,78 \pm 11,77$ yıl, erkeklerde $34,76 \pm 13,62$ yıl, tüm cinslerde ise $34,06 \pm 12,24$ yıl olarak saptandı. Sağlıklı kontrol grubundaki 30 kişinin 19'u (%63,3) bayan ve 11'i erkekti (%36,7). Bayanların yaşları 15-67 arasında ve erkeklerin yaşları 15-53 arasında değişiyordu. Kontrol grubundaki ortalama yaşlar; bayanlarda $37,21 \pm 15,05$ yıl, erkeklerde $32,55 \pm 14,03$ yıl ve her iki cinste $35,5 \pm 14,619$ yıldır. Yaş ve cinsiyetler bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Tablo-1 ve 2'de grupların yaş bakımından cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo-1. Hasta grubu yaş bakımından cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler

	N	Ort.	St. Sapma	St. Hata	Min.	Mak.	p
Erkek	25	34,76	13,624	2,725	12	57	0.737
Kadın	65	33,78	11,773	1,460	9	63	
Total	90	34,06	12,244	1,291	9	63	

Tablo-2. Kontrol grubu yaş bakımından cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler

	N	Ort.	St. Sapma	St. Hata	Min.	Mak.	p
Erkek	11	32,55	14,031	4,231	15	53	0.409
Kadın	19	37,21	15,050	3,453	15	67	
Total	30	35,50	14,619	2,669	15	67	

Çalışmaya alınan erkek hastalarda hastalık süresi ortalama 5,58 yıl ve bayan hastalarda 6,16 yıl olarak tespit edildi ve aralarında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Benzer şekilde çalışmaya alınan hastalarda cinsiyete göre sT3, TT3, sT4, TT4 ve tiroglobulin değerleri karşılaştırıldı ve anlamlı farka rastlanmadı. Tablo-3’de üzerinde durulan özellikler için cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları görülmektedir.

Tablo-3. Hastalık süresi ve hormon değerlerinin cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri

	Erkek				Kadın				P
	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	
Hastalık Süresi	5,58	3,47	15	2,0	6,16	5,06	27	1,0	0,599
sT3 pg/mL	3,18	0,62	5	1,46	3,15	0,37	4	2,27	0,735
sT4 ng/dL	1,09	0,18	1	0,66	1,11	0,22	2	0,79	0,627
TT3 ng/mL	1,23	0,26	2	0,61	1,25	0,22	2	0,62	0,639
TT4 µg/dL	7,51	1,65	12	5,02	7,59	1,85	13	3,34	0,820
TSH µIU/mL	1,56	1,12	6	0,28	2,29	3,75	30	0,13	0,258
Tiroglobulin ng/mL	19,31	16,11	67	0,23	19,25	17,51	92	0,20	0,986
Anti-TPO IU/mL	18,64	69,58	395	0,00	86,69	248,10	1000	0,00	0,17
Anti-TG IU/mL	33,58	119,84	563	0,37	49,18	144,04	928	0,50	0,033

Tiroid otoantikör düzeyleri erkek ve bayan hastalar arasında karşılaştırıldığında; bayan hastalarda anti-TPO düzeyi 0-1000 IU/mL (ort:86,69 IU/mL) ve anti-TG düzeyi ise 0,5-928 IU/mL arasında (ort:49,18 IU/mL) değişen değerlerdeydi. Erkek hastalarda anti-TPO 0-395 IU/mL (ort:18,64 IU/mL) ve anti-TG düzeyi ise 0,37-395 IU/mL (ort:33,58 IU/mL) arasında değişen değerlerde saptandı. Bayan ve erkek hastalar arasında tiroid otoantikör düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (anti-TPO için $p=0,17$; anti-TG için $p=0,033$).

Hasta ve kontrol grupları tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri açılarından karşılaştırıldığında sT3 ($p=0,013$), sT4 ($p=0,022$), TT3 ($p=0$), tiroglobulin ($p=0,05$) ve anti-TG ($p=0,003$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. sT3, TT3 ve anti-TG düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla yüksek, sT4 ve tiroglobulin düzeyleri ise daha düşük değerlerdeydi. Anti-TPO düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın olarak yüksekti ($p=0,062$). Tablo-4’de üzerinde durulan özellikler için hasta ve kontrol grubuna göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları verilmiştir.

Tablo-4. Hasta ve kontrol grupları tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri için tanımlayıcı istatistikler

	Hasta				Kontrol				P
	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	
sT3 pg/mL	3,22	0,41	5	2,27	2,98	0,55	4	1,46	0,013
sT4 ng/dL	1,08	0,18	2	0,66	1,18	0,26	2	0,75	0,022
TT3 ng/mL	1,31	0,19	2	0,89	1,08	0,26	2	0,61	0,000
TT4 µg/dL	7,70	1,68	13	4,67	7,19	2,05	13	3,34	0,182
TSH µIU/mL	2,27	3,66	30	0,22	1,47	0,81	3	0,13	0,242
Tiroglobulin ng/mL	17,51	16,62	92	0,20	24,54	17,46	61	0,23	0,050
Anti-TPO IU/mL	79,55	235,26	1000	0,00	26,44	118,24	641	0,02	0,062
Anti-TG IU/mL	58,19	155,93	928	0,48	3,74	11,75	65	0,37	0,003

Ayrıca hasta ve kontrol gruplarında, tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplandı ve aralarındaki farklılıklar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Buna göre; hasta grubunda yaş artışıyla birlikte hastalık süreleri artarken sT3, sT4 ve TT3 düzeyleri anlamlı olarak azalıyordu. Kontrol grubunda ise yaş artışıyla sT3, sT4 ve TT3 düzeyleri artarken TSH azalıyordu ve sadece sT4 düzeyindeki artış anlamlıydı. Buna karşılık hasta grubunda hastalık süreleri artarken sT3 ve TT3 düzeyleri anlamlı olarak azalıyor ve TSH düzeyi ise anlamlı olarak artıyordu. Hasta grubunda TSH düzeyi artarken anti-TPO ve anti-TG düzeyleri de anlamlı olarak artıyordu. Yine anti-TPO ve anti-TG düzeyleri birbirleri ile doğru orantılı olarak anlamlı şekilde artıyordu. Yine beklenen şekilde sT3 düzeyi arttıkça sT4, TT3 ve TT4 düzeyleri artıyor ve yine sT3 ve sT4 artarken TSH düzeyi azalıyordu. Hasta ve kontrol gruplarında, özellikler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmış olup Tablo-5 ve 6’da gösterilmiştir.

Tablo-5. Hasta grubu Pearson korelasyon katsayıları (*: p<0.05, **: p<0.01)

	Yaş	H.Süresi	sT3	sT4	TT3	TT4	TSH	Tiroglobulin	Anti-TPO	Anti-TG
Yaş	1									
H.Süresi	0,363**	1								
sT3 pg/mL	-0,420**	-0,237*	1							
sT4 ng/dL	-0,220*	-0,068	0,288**	1						
TT3 ng/mL	-0,229*	-0,219*	0,675**	0,132	1					
TT4 µg/dL	-0,178	-0,095	0,332**	0,497**	0,298**	1				
TSH µIU/mL	0,105	0,249*	-0,250*	-0,306**	-0,135	-0,174	1			
Tiroglobulin ng/mL	0,110	0,061	0,108	-0,065	0,030	-0,092	-0,141	1		
Anti-TPO IU/mL	0,165	0,021	-0,099	-0,106	0,062	-0,081	0,319**	-0,187	1	
Anti-TG IU/mL	0,144	0,193	-0,134	-0,224*	0,038	-0,106	0,317**	-0,173	0,576**	1

Tablo-6. Kontrol grubu Pearson korelasyon katsayıları (*: p<0.05, **: p<0.01)

	Yaş	sT3	sT4	TT3	TT4	TSH	Tiroglobulin	Anti-TPO	Anti-TG
Yaş	1								
sT3 pg/mL	0,188	1							
sT4 ng/dL	,388*	0,208	1						
TT3 ng/mL	0,295	0,841**	0,396*	1					
TT4 µg/dL	-0,028	-0,002	0,053	0,164	1				
TSH µIU/mL	-0,197	-0,110	-0,128	0,037	-0,065	1			
Tiroglobulin ng/mL	0,211	0,144	0,023	0,306	0,403*	-0,09	1		
Anti-TPO IU/mL	-0,143	0,073	-0,011	0,099	0,043	-0,30	0,242	1	
Anti-TG IU/mL	0,121	0,256	0,041	0,185	0,100	-0,03	-0,256	0,288	1

Tiroid otoantikör düzeyleri için bakıldığında; hasta grubundakilerin 20'sinde anti-TPO (%22,2) ve 25'inde de (%27,7) anti-TG düzeyleri yüksekti. Bu oranlar kontrol grubunda anti-TPO için %6,66 ve anti-TG için %10 du. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05). Tiroid otoantikör düzeylerinin her ikisinde veya birinde pozitiflik olanların sayısı hasta grubunda 28 (%31,11) iken kontrol grubunda 3'tü (%10) ve aralarında anlamlı fark vardı (p<0.05). Otoantikörlerin her ikisi veya birinde kuvvetli pozitiflik (anti TPO ve anti TG >100 IU/mL) olanların sayısı, hasta grubunda 18 (%20) iken kontrol grubunda 2 (%6,66) idi ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.05).

Tiroid USG sonuçları hasta ve kontrol grubunda nodül varlığı açısından karşılaştırıldığında hasta grubundakilerin 26'sında (%28,8) ve kontrol grubundakilerin 5'inde (%16,7) tiroid bezinde değişik boyut ve sayıda olmak üzere nodüle rastlandı ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Bu hastaların 5'inde (%5,5) multipl nodüller vardı. Ayrıca bir hasta multinodüler guatr tanısıyla total tiroidektomi ve bir hasta da subtotal tiroidektomi operasyonu geçirmişti.

Hasta grubunda tiroidde nodül tespit edilen ve edilmeyen hastalar yaş, hastalık süresi, tiroid hormon ve otoantikör düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Üzerinde durulan özellikler için nodül tespit edilen ve edilmeyen gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları Tablo-7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubunda tiroide nodül durumuna göre tanımlayıcı istatistikler

	Nodül (-)				Nodül (+)				P
	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	Ort.	St. Sap.	Mak.	Min.	
Yaş	31,08	11,79	67	9	40,62	12,49	63	15	,000
Hastalık Süresi	4,69	2,88	15	1,0	7,88	5,96	27	1,5	,001
sT3 pg/mL	3,21	,50	5	1,46	3,05	,35	4	2,27	,068
sT4 ng/dL	1,14	,21	2	,85	1,05	,20	2	,66	,018
TT3 ng/mL	1,24	,25	2	,61	1,26	,18	2	,85	,629
TT4 µg/dL	7,64	1,95	13	3,34	7,45	1,44	12	4,67	,584
TSH µIU/mL	1,59	,81	4	,24	2,96	5,23	30	,13	,026
Tiroglobulin ng/mL	19,23	15,36	92	,23	19,35	19,98	84	,20	,971
Anti-TPO IU/mL	17,09	62,19	419	,00	157,61	333,43	1000	,00	,000
Anti-TG IU/mL	16,99	73,09	604	,37	94,83	199,96	928	,60	,003

Nodül tespit edilen hasta grubunda yaş ortalaması $40,62 \pm 12,49$ yıl iken, nodül olmayan grupta $31,08 \pm 11,79$ yıldır ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0$). Nodül tespit edilen grupta hastalık süresi ortalaması 7,88 yıl iken nodül tespit edilmeyen grupta 4,69 yıldır ($p=0,001$) ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı.

Yine nodül tespit edilen hastaların sT4 düzeyleri anlamlı olarak düşükken ($p=0,018$), TSH düzeyleri nodül olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,026$). Ayrıca nodül olan grupta anti-TPO ($p=0$) ve anti-TG ($p=0,003$) düzeyleri, nodül olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti.

Tiroid USG sonuçları hasta ve kontrol grubunda parankim homojenitesi açısından karşılaştırıldığında hasta grubundaki 90 kişinin 12'sinde (%13) ve kontrol grubundaki 30 kişinin 2'sinde (%6) tiroid bezi heterojen olarak tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Hasta grubunda tiroid parankim heterojenitesi tespit edilen hastaların 10'unda (%83,3) tiroid otoantikorları da yüksekti. Hastaların 2'sinde tiroid bezi normalden büyük ve 6'sında (%50) da tiroide değişik sayı ve boyutta nodül vardı. Ayrıca hasta grubundakilerin 4'ünde (%4,44) subklinik hipotiroidi ve 3'ünde (%3,33) de subklinik hipertiroidi (%4,44) saptandı. Kontrol grubunda ise hipo veya hipertiroidiye rastlanmadı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

6. TARTIŞMA

RAS, periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan ülserler ile karakterize, sık görülen bir durumdur (6). Bu yüzeysel ve yuvarlak ülserler esas olarak keratinize olmayan mukozayı içeren inflamasyon şeklindedir (9). Hastaların çoğunda uzun süreli ülsersiz periyotların izlendiği yılda birkaç kez görülen minör, majör veya herpetiform aft dönemleri ortaya çıkar (10).

Brody ve Silberman (1969) çalışmalarında bu ülserasyonların kadınlarda erkeklere nazaran 2/1 oranında daha fazla görüldüğünü vurgulamışlardır. Ayrıca Miloğlu ve ark.nın Doğu Anadolu bölgesinde yaptıkları epidemiyolojik esaslı çalışmada da benzer oranlar bildirilmiştir (12). Çalışmamıza aldığımız 90 hastanın 65'i bayan (%72,2) ve 25'i de erkekti (%27,8) ve yaklaşık 2,5/1 oranında bayanlar lehine olan bu sonuç, Brody ve Silberman'ın ve Miloğlu ve ark.nın çalışmalarında bildirdiklerine benzerdi.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyetler bakımından istatistik olarak fark yoktu ve bu da tiroid fonksiyon testleri ve otoantikor düzeylerinin karşılaştırılmasında yaşa ve cinsiyete bağlı gelişebilecek farklılıkların oluşturabileceği sorunları ortadan kaldırıyordu. Gerek anti-TPO gerekse anti-TG'nin prevalansı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Bu özellik 60 yaşın üzerindeki kadınlarda daha dikkat çekicidir (90).

RAS, toplumun %5-25'ini etkileyebilmektedir. Etiyolojisi hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen halen kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün değildir (3).

Son zamanlarda RAS'ların otoimmün kökenli olduğunu destekleyen oldukça önemli kanıtlar bulunmaktadır. Oral mukozaya karşı aktive olan dolaşan hümmoral antikorlar ve duyarlanmış T lenfositlerin aftöz ülserli hastaların dolaşımında olduğu,

hümmoral antikorların sabit düzeyde kalmasına rağmen aktif T lenfositlerin ülserasyonun başlangıcından hemen önce hızlı proliferasyon fazına geçtiğı gösterilmiştir (4).

Bilindiğı gibi otoimmün hastalıklar sıklıkla bir arada ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeninin bu hastalıkların patogenezindeki ortak bir otoimmün mekanizma olduğu düşünülmektedir. Buna ek olarak tiroid bezinin kendi patolojileri de birçok organ ve sistemde bozukluk ve hastalıklara neden olabilmektedir. Ayrıca vasküler açıdan en zengin organ olan tiroid bezinin vaskülitik olaylarda kolaylıkla etkilenmesi olası görünmektedir (5).

Biz bu çalışmamızda otoimmün zeminde gelişebileceğı düşünülen RAS'ta tiroid fonksiyon testlerini ve tiroid otoantikor düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık ve RAS'taki otoimmün etiopatogenezi destekleyebilecek bulguların varlığını araştırdık.

Çalışmaya aldığımız hastalarda cinsiyete göre sT3, TT3, sT4, TT4 ve tiroglobulin değerleri arasında anlamlı farklılığa rastlanmazken anti-TPO ve anti-TG düzeylerini bayanlarda daha yüksek olarak tespit ettik. Literatürde tiroid antikor pozitifliğinin kadın/erkek oranı 2/1 ila 3/1 şeklinde belirtilmiş olup çalışmamızdaki sonuçları destekler niteliktedir (82).

RAS tanılı hasta grubunda sT3, TT3, anti-TG düzeylerini anlamlı yüksek, sT4 düzeyini anlamlı olarak düşük ve anti-TPO düzeyini de anlamlıya yakın olarak yüksek tespit ettik. Kontrol grubunda da sT4 ve tiroglobulin düzeylerinde yükseklik mevcuttu. Ayrıca tiroid otoantikor düzeylerinin her ikisinde veya birinde pozitiflik olanların oranı RAS grubunda %31,11 iken kontrol grubunda %10'du ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Otoantikorların her ikisi veya birinde kuvvetli pozitiflik (>100 IU/mL) olanların oranı ise RAS grubunda %20 iken kontrol grubunda %6,66 idi ve bu da istatistiksel olarak anlamlıydı.

Organ spesifik otoantikörlerin (örneğin pariyetal, adrenal, tiroid ile ilişkili) sıklığı değişkendir ve sıklıkla bilinen organ spesifik otoimmün hastalıklardan daha fazladır. Aynı zamanda organ spesifik antikörler klinik veya subklinik otoimmün hastalığın sonraki gelişimi için pozitif bir belirteç olarak düşünülmekte ve hastalığın takibi süresince hedef organların düzenli olarak incelenmesi gerekliliğini haklı kılmaktadır. Bunun ötesinde otoantikörleri pozitif olan hastaların aile bireylerinde de otoimmün hastalıklarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir (86).

Ülkemizde toplumda tiroid otoantikörlerinin sıklığı ile ilgili bir çalışma bulamadık. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan III. Ulusal Sağlık ve Beslenme Taraması (National Health and Nutrition Examination Survey; NHANES III) kapsamında 12 yaşın üzerindeki 17353 bireyin alındığı bir populasyon örneğinde, anti-TPO antikoru %11,3±0,4; anti-TG pozitifliği ise %10,4±0,5 bulunmuştur (87). Bu durumda toplumumuzda tiroid otoantikör sıklığının benzer olduğunu varsayarsak, bu değerlerin kontrol grubunda (anti-TPO:%6,66 ve anti-TG:%10) saptanan değerlerle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Aynı şekilde değerlendirildiğinde; RAS tanılı hasta grubunda tiroid otoantikör pozitifliği (anti-TPO:%22,2 ve anti-TG: %27,7) artmıştı.

OTH'de, TPO enzimine yönelik antikörler sıklıkla müspettir ve bu enzim ayrıca, antikörlerinin gelişiminde de oto-antijen olarak rol oynamaktadır. Bu antikörler HT'de hemen her zaman (%95), postpartum tiroiditte 2/3 ve GH'de %75 oranında pozitifdir. Serum tiroid hormonları ve TSH düzeyinin normal olduğu durumlarda anti-TPO pozitifliği, ileride gelişebilecek tiroid eksikliğinin öncülü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca Anti-TPO, anti-TG'den farklı olarak hücrel sitotoksiteyi tetikleyebilmektedir (87).

Subklinik hipotiroidi, sessiz otoimmün hastalık kavramı içinde değerlendirilebilecek bir durumdur ve TSH düzeyleri artmışken, sT4 düzeyleri normal sınırlar içerisindedir (88). Sessiz otoimmün tiroid hastalığı ise tiroid otoantikörlerinden herhangi birinin pozitif olması durumudur ve açık hipotiroidizme özgü klinik ve laboratuvar bulguların gözlenmemesi gerekmektedir (89).

Çalışmamızda RAS grubunda hastalık süreleri artarken sT3, TT3 düzeyleri anlamlı olarak azalıyor ve TSH düzeyleri ise anlamlı olarak artıyordu. Kontrol grubunda ise tam aksine yaş artışıyla birlikte sT3, sT4 ve TT3 düzeyleri artarken TSH azalıyordu ve sadece sT4 düzeyindeki artış anlamlıydı. Yine anti-TPO ve anti-TG düzeyleri birbirleri ile doğru orantılı olarak artarken beraberinde TSH düzeyleri de anlamlı olarak artıyordu. Yine RAS grubunun %28,8'inde değişik boyut ve sayıda nodül tespit edilirken, nodüllü grupta sT4 düzeyleri düşük, TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri nodül olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca nodül tespit edilen grupta hastalık süresi ortalama 7,88 yıl iken nodül tespit edilmeyen grupta 4,69 yıldır ve bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı. RAS grubundaki hastaların %13'ünde tiroid bezi heterojen olarak tespit edildi ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bu fark anlamlıydı. Kontrol grubunda hipo veya hipertiroidiye rastlanmazken RAS grubunda %4,44 oranında subklinik hipotiroidi ve %3,33 oranında da subklinik hipertiroidi tanılı olgu vardı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı.

Sonuç olarak RAS'ın süresi atıkça; sT3, TT3 düzeyleri azalmakta ve TSH düzeyleri ise artmaktaydı. Bununla birlikte tiroide nodül oluşumu da artmaktaydı. Nodül olan RAS'lı hastalarda tiroid otoantikor düzeylerinin yüksekliği de dikkat çekiciydi. Bu durumda RAS, otoimmün tiroid hastalığı gelişimine zemin oluşturuyor gibi görünmektedir. Nitekim otonom tiroid dokusunda nodülleşme eğilimi olduğu bilinmektedir (87). Bu da çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir.

Guatr, tiroid bezinin iyot alım bozukluğu, tiroid hormon sentezi basamaklarından herhangi birinde aksaklık ve çeşitli guatrojen maddelere bağlı olarak, bezde feedback mekanizmanın bozulması; TSH artması, T3 ve T4 azalması, bez folikül hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisi sonucunda, bezin lokal veya diffüz büyümesi ile oluşan, tiroid bezi hastalığıdır. Guatr hastalığının değişik türlerinde artan oksidatif strese bağlı olarak serbest radikallerin oluşumunda artış olduğu, serbest radikal üretiminin hipertiroidizmi hızlandırdığı ve çeşitli dokuların antioksidan koruyucu sistemlerinde değişikliklere neden olduğu ileri sürülmektedir (91). Mitchell ve ark. (1996) çalışmalarında iyot eksikliğinin peroksidaz ihtiyacını arttıracak ve buna bağlı olarak da selenyum gerekliliğinin artacağına dikkat çekmişlerdir (92). Ayrıca Karataş ve

ark. guatrlı hastalarda antioksidan vitaminler (A, E ve C), selenyum ve GP düzeylerini, guatr tanılı 66 hasta ve 54 sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırmışlar ve guatrlı hastalarda anlamlı olarak dūřuk bulduklarını bildirmışlerdir. Ayrıca guatr hastalığının etkisiyle oluşabilecek serbest radikallerin zararsız hale getirilmesinde antioksidan vitaminlerin ve selenyumun, kısmen de olsa, etkili olabileceği ve diğer antioksidan sistemlerle birlikte antioksidan savunma sistemini daha da güçlendirebileceğini belirtmişlerdir (91). Benzer şekilde RAS'lı hastalarda antioksidan düzeylerindeki yetersizlik çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (43, 45). RAS tiroid dokusunda nodülleşme eğilimini arttırarak antioksidan sistemdeki mevcut eksikliği daha da artıyor olabilir.

HT ve GH gibi tiroide ait OİH'ler, SLE, miyastenia gravis, multipl skleroz, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik ürtiker ve vitiligo gibi birçok otoimmün hastalıkla birlikte görülebilmektedir (5).

Cebeci ve ark. kronik idiyopatik ürtiker (KİÜ) tanılı 52 hasta ve 40 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında serum tiroid hormon ve otoantikör düzeylerini karşılaştırmışlar; on yedi hastada (%32.6) TG antikoru, 11 hastada (%21.1) TPO antikoru, 5 hastada (%9.6) hem TG hem de TPO antikör titresi normal değerin üstünde tespit etmişlerdir. KİÜ'li 23 hastada (%44.2) otoimmün tiroidit saptamışlar, kontrol grubunda ise sadece bir hastaya (%2.5) otoimmün tiroidit tanısı konduğunu ve bunu istatistiksel olarak anlamlı bulduklarını bildirmışlerdir. Otoimmün tiroidit tanısı alanların 18'i (%34.6) ötiroid otoimmün tiroidit, 4'ü (%7.7) subklinik otoimmün tiroidit ve 1'i (%1.9) GH tanısı almış ve hiç bir hastanın HT tanısı almadığıbelirtilmiştir. Tiroid USG ile 4 (2'si subklinik otoimmün tiroidit, 2'si ötiroid otoimmün tiroidit) hastada guatr tespit etmişlerdir. KİÜ'li hastaların T3 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ST4 değerleri ise anlamlı derecede dūřuk bulunmuş, iki grubun T4 ve TSH değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca antikör pozitifliğinin kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (93). Hasta grubunda sT3 düzeylerindeki yükseklik, sT4 düzeylerindeki dūřuklúk ve antikör düzeylerindeki yükseklik çalışmamızın sonuçlarıyla benzer niteliktedir ve çalışmamızı desteklemektedir.

Arıcan ve ark. vitiligo tipleri ve hastalığın aktivitesi ile tiroid hormon seviyeleri arasında bir fark olup olmadığını araştırdıkları çalışmalarında; 61 (28 erkek, 33 kadın) generalize, 51 lokalize (22 erkek, 29 kadın), 5 (tamamı erkek) üniversal ve 4 (3 erkek, 1 kadın) segmental olmak üzere toplam 121 vitiligo ve 90 (39 erkek, 51 kadın) kontrol olgusunda tiroid hormon düzeylerini karşılaştırmışlar ve TSH düzeyi hariç diğer tüm değerleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Vitiligolu grupta hormonal değerleri anlamlı tiroid bozukluğu gösteren 10 (%8.26) olgu (beşinin hipertiroidi, ikisinin hipotiroidi ve üçünün de subklinik hipotiroidi) ve kontrol grubunda ise 5 (%5.56) olgu saptamışlardır (biri hipertiroidi, ikisi subklinik hipertiroidi ve ikisi de subklinik hipotiroidi). Çalışmada vitiligonun otoimmün tiroiditlerle ilişkisi iyi dökümente edilmişse de tiroid bezi-deri arasındaki ilişkilerinin net olmadığı ve "Bu yükseklikler acaba tiroid bezi için de hedef bir periferik doku olan derideki patolojilere sekonder olarak mı oluşmaktadır?" diye belirtilmiştir (94).

Tiroid hormonlarının deri üzerindeki etkileri pek açık değildir. Tiroid hormonlarının protein sentezini, oksijen tüketimini ve mitozu arttırdığı iddia edilmekte ama bunlar tam açıklanamamaktadır (94). Tiroid hastalıklarında tiroglosal kanal kisti ve tiroid malignitelerinin deri metastazları gibi spesifik lezyonlar olabileceği gibi hipertiroidizmde; alopesi, plummer tırnağı, deri kıvam değişikliği, hiperpigmentasyon, GH'de; oftalmopati, pretibial miksödem, tiroid akropaki ve hipotiroidizmde; jeneralize miksödem, deri kıvam değişikliği, kserozis, keratoderma, karotenemi, alopesi ve tırnaklarda kolay kırılmalar gibi spesifik olmayan lezyonlar görülebilir (95). Literatürde tiroid hastalıklarında RAS sıklığı ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık.

RAS hastalarında tiroid fonksiyon testleri ve otoantikör düzeyleri ile ilgili yapılmış benzer bir çalışmaya rastlamadık. Genel olarak lökositoklastik bir vaskülit neden olan otoimmün reaksiyon sonucu geliştiği düşünülen BH'nin immünopatogenezi RAS'a çok benzerlik göstermektedir (18). RAS'ın da preülseratif evresinde, yoğun mononükleer hücre infiltratının olduğu lokalize bir vaskülit tablosu vardır (6). Ayrıca benzer immünolojik bozuklukların görüldüğü BH ile RAS'ın aynı hastalık spektrumunun farklı derecelerini temsil ettikleri de öne sürülmektedir (27). Bu durumda

çalışmamızın sonuçlarını BH’de yapılmış benzer çalışmalar ile karşılaştırmayı uygun bulduk.

Artüz ve ark. BH’de tiroid bezi tutulumunu araştırdıkları çalışmalarında 78 hasta ve 38 sağlıklı bireyde serum sT3 ve sT4 düzeylerini ve anti-TG, anti-TPO antikorları araştırılmışlar; hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark tespit etmediklerini bildirmişlerdir. Hasta grubunun serum TSH düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük ve tiroid hacimlerini de anlamlı olarak daha büyük bulduklarını belirtmişler, ancak serum TSH düzeyleri ve tiroid hacimleri her iki grupta da normal sınırlarda olduğu için elde edilen bu istatistiksel farklılığın önemli olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca tiroid bezinde nodül oluşumunu BH’de kontrol grubuna göre daha sık olarak tespit etmişler ve bu bulgularla BH’de tiroid bezinde fonksiyonel olarak olmasa da morfolojik değişiklikler olabileceğini belirtmişlerdir (5). Hormon ve otoantikor düzeylerindeki farklı sonuçlara karşın nodül oluşumundaki benzer sonuçlar çalışmamızla uygunluk göstermektedir.

Ersoy ve ark. 50 BH ve 50 sağlıklı gönüllüde tiroid USG’si, tiroid fonksiyon testleri, tiroid otoantikor düzeylerini değerlendirmişler; gruplar arasında tiroid fonksiyon testleri, otoantikor düzeyleri ve tiroid volümleri açısından farklılık izlenmediğini belirtmişlerdir (96).

Aksu ve ark. tiroid fonksiyon testlerini 48 BH ve 25 sağlıklı kontrol grubunda değerlendirmişler ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (97). Çalışmamızın sonuçları daha az hasta ile BH’de yapılan yukarıdaki iki çalışma ile benzerlik göstermemektedir.

Soy ve ark.nın otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda romatolojik hastalık sıklığını araştırdıkları bir çalışmada 65 olgunun 40’ında (%62) romatolojik bir hastalık tespit edilmiş ve bu olguların %31’inde fibromiyaljiye rastlanırken, %20 oranıyla ikinci sıklıkta ise RAS tespit edilmiştir. RAS tanılı hastaların hiçbirinin Uluslararası BH Çalışma Grubu’nun tanımladığı BH tanı kriterlerini tamamlamadığı ve otoimmün tiroid

hastalığı olan RAS'lı 13 hastanın 4'ünde hipertiroidi ve 9'unda da hipotiroidi olduğu ayrıca belirtilmiştir. Saptanan diğer romatolojik hastalıklar; osteoartrit (%15), keratokonjonktivitis sikka ve kserostomi (%14), karpal tünel sendromu (%12) ve Raynaud fenomeni (%8). Ayrıca çalışmaya alınan hastaların %10'unda vitiligo, otoimmün hepatit, oral liken planus, ülseratif kolit, romatoid artrit, psoriatik artrit ve mikst konnektif doku hastalığı gibi otoimmün hastalıklar da bulunmaktaydı (98). Çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikteki bu bulgular bizim için yol gösterici olmuştur.

7. SONUÇ

Çalışmamıza RAS tanılı 90 hasta ve kontrol grubu olarak da 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin serum tiroid hormon, otoantikör düzeyleri ve tiroid USG sonuçları değerlendirildi. İstatistik analiz, Ki-kare testi ve SPSS istatistik paket programını kullanılarak yürütüldü.

RAS tanılı hasta grubunda kontrol grubuna oranla sT3, TT3 anlamlı yüksek ve sT4 anlamlı olarak düşüktü. Yine kontrollere kıyasla hasta grubunda anti-TG düzeyleri anlamlı yüksek ve anti-TPO düzeyleri de anlamlıya yakın olarak yüksekti.

Tiroid otoantikör düzeylerinin (anti-TPO ve anti-TG) her ikisinde veya birinde pozitiflik olanların oranı RAS grubunda %31,11 ve kuvvetli pozitiflik oranı ise %20'di ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Hastaların %28,8'inde değişik boyut ve sayıda nodül tespit edildi ve kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Nodüllü grupta sT4 düzeyleri düşük, TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri ise nodül olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca nodül tespit edilen grupta hastalık süresi ortalama 7,88 yıl iken nodül tespit edilmeyen grupta 4,69 yıldır bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca RAS'ın süresi attıkça; sT3, TT3 düzeyleri azalmakta ve TSH düzeyleri ise artmaktaydı.

RAS'lı hastaların %13'ünde tiroid bezinde heterojenite, %4,44'ünde subklinik hipotiroidi ve %3,33'ünde de subklinik hipertiroidi vardı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

Çalışmamız RAS tanılı hastalarda tiroid fonksiyonları ve otoantikör düzeyleri ile ilgili olarak yapılmış ilk çalışmadır.

Sonuçlarımız RAS'ın otoimmün kökenli olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Çalışmamızın, hastalara ızdırap veren bu ağrılı ülserlerin etiyolojisine ve tedavisinde yenilik ve değişikliklere yönelik gelecekte yapılacak çalışmalara katkısı olabileceğini umuyoruz.

ÖZET

YORGUN ÖZDEMİR İ. Rekürren Aftöz Stomatit'li Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikör Düzeyleri. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, VAN, 2010.

Giriş: Rekürren aftöz stomatit (RAS), periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan tek veya çok sayıda, ağrılı, minör, majör veya herpetiform ülserler ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Son zamanlarda otoimmün kökenli olduğunu destekleyen oldukça önemli kanıtlar bulunmasına rağmen kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamaktadır.

Amaç: Bu çalışmada otoimmün zeminde gelişebileceği düşünülen RAS'ta tiroid fonksiyon testlerini ve tiroid otoantikör düzeylerini değerlendirerek tiroid bezinin etkilenmiş olup olmadığını saptamayı ve RAS etiyolojisinde yer alan otoimmün etiyopatogenezi destekleyebilecek bulguların varlığını araştırmayı planladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'nde RAS tanısıyla takip edilen 65'i bayan ve 25'i erkek 90 hasta ve 19'u bayan 11'i erkek 30 sağlıklı gönüllü alındı. Serum tiroid stimulan hormon (Thyroid stimulating hormone, TSH), serbest ve total triiodotironin (sT3, TT4), serbest ve total tiroksin (sT4, TT4), tiroglobulin düzeyleri ve anti-tiroid peroksidaz antikor (Anti-TPO) ve anti-tiroglobulin antikor (Anti-TG) düzeylerine bakıldı. Ayrıca tiroid ultrasonografileri çekilerek tiroid bezi büyüklük, nodül oluşumu ve parankim homojenitesi açısından değerlendirildi. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: RAS tanılı hasta grubunda kontrol grubuna oranla sT3, TT3 yüksek ve sT4 düşük, anti-TG düzeyleri yüksek ve anti-TPO düzeyleri de anlamlıya yakın olarak yüksekti ($p<0.05$). RAS grubundaki hastaların %31,11'inde tiroid otoantikor düzeylerinin her ikisinde veya birinde pozitiflik ve %28,8'inde değişik boyut ve sayıda nodül tespit edildi ve kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Nodüllü grupta sT4 düzeyleri düşük, TSH, anti-TPO ve anti-TG düzeyleri nodül olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca nodül tespit edilen grupta hastalık süresi ortalama 7,88 yıl iken nodül tespit edilmeyen grupta 4,69 yıldır bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). RAS'ın süresi attıkça; sT3, TT3 düzeyleri azalmakta ve TSH düzeyleri ise artmaktaydı. RAS'lı hastaların %13'ünde tiroid bezinde heterojenite, %4,44'ünde subklinik hipotiroidi ve %3,33'ünde de subklinik hipertiroidi vardı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuçlarımız RAS'ın otoimmün kökenli olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Çalışmamızın, hastalara ızdırap veren bu ağrılı ülserlerin etiyolojisine ve tedavisinde yenilik ve değişikliklere yönelik gelecekte yapılacak çalışmalara katkısı olabileceğini umuyoruz.

Anahtar sözcükler: Rekürren aftöz stomatit, tiroid, otoimmünite

SUMMARY

YORGUN ÖZDEMİR İ. Thyroid Function Tests and Levels of Thyroid Autoantibodies in Recurrent Aphthous Stomatitis. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, VAN, 2010.

Background: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an inflammatory disease characterized by the single or multiple painful, minor, major or herpetiform ulcers that reccurs periodically in oral cavity. Although recently there are important evidences supporting the autoimmune origin, it is not possible to speak of a definite etiological factor.

Objective: In this study by evaluating the levels of thyroid function tests and thyroid autoantibodies in patients with RAS we have investigated whether the thyroid gland has been affected or not and we investigated presence of the findings that may support an autoimmune etiopathogenesis in the etiology of the RAS.

Materials and Methods: Ninety patients consisting of 65 females and 25 males followed up with diagnosis of RAS in policlinic of Dermatology and Venereal Diseases Department, Faculty of Medicine, Yüzüncü Yıl University and 30 healthy volunteers consisting of 19 females and 11 males were included in this study. Levels of serum thyroid stimulating hormone (TSH), free and total triiodothyronine (FT3, TT4), free and total thyroxine (FT4, TT4), thyroglobulin, anti-thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) and anti-thyroglobulin antibody (anti-TG) were evaluated. Also by thyroid ultrasonography thyroid gland size, nodule formation, parenchymal homogeneity were evaluated. Results of patients and healthy control groups were compared.

Results: In patients with RAS diagnosis FT3, TT3 levels were high and FT4 level was low, anti-TG levels were high and anti-TPO levels were high close to significant, compared to control group ($p < 0.05$). In group of RAS in 31.11% of patients one or

both thyroid autoantibody levels were positive and in 28.8% of patients nodules with different sizes and numbers were detected and they were statistically significantly different from control group ($p < 0.05$). In the group with nodules FT4 levels were low, TSH, anti-TPO and anti-TG levels were significantly higher than the group without nodules ($p < 0.05$). While the mean disease duration was 7.88 years in group of patients with nodules, in the group of patients without nodules it was 4.69 years and this difference was statistically significant ($P < 0.05$). FT3, TT3, and TSH levels were reducing with increasing duration of RAS. In patients with RAS there was heterogeneity in thyroid gland in 13%, subclinical hypothyroidism in 4.44 % and subclinical hyperthyroidism in 3.33 %. And when compared with the control group there was a statistically significant difference ($p < 0.05$).

Conclusion: Our results support the concept that RAS has an autoimmune origin. We hope that our study will contribute to further studies that will be conducted in the future on etiology and treatment of this afflicting painful ulcerative disease in respect to innovations and changes.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, thyroid, autoimmunity

KAYNAKLAR

1. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous Ulcerations. Dermatologic Therapy 2002; 15: 185-205.
2. Albanidou E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? Int J Immunogenet 2008; 35: 427-432.
3. Özden OÖ, Özden B, Tunga U. Tekrarlayan Aftöz Ülserasyonlar ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2008; 11: 2, 124-131.

4. Tanyeri H. Rekürrent Aftöz Stomatitler. Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 18-30.
5. Artüz F, Yalçın B, Zıraman İ, Şenlik B, Allı N, Koparal S, Gürlek A. Behçet Hastalığı'nda Tiroid Bezinin Tutulumu. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2007; 17: 79-81.
6. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter S.R. Mucosal Diseases Series Number VI Recurrent aphthous stomatitis. Oral Diseases 2006; 12, 1-21.
7. Lake RIE, Thomas SJ, Martin NG. Genetic Factors in the Aetiology of Mouth Ulcers. Genet Epidemiol 1997; 14: 17-33.
8. Erdoğan FG, Çakır GA, Gürlü A, Elhan A. Oral Aftların Beslenme ve Bazı Kişisel Değişkenlerle İlişkisinin Değerlendirilmesi. Türkderm 2009; 43: 107-11.
9. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000; 31: 95-112.
10. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 500-508.
11. Aras N, Baykal K, Gür AR, Özcan S. Rekürrent Aftöz Stomatit Etiyopatogenezi ve Tedavisinde Serum Vitamin B12, Ferritin ve Folat Düzeyleri. T Klin Dermatoloji 1993; 3: 72-74.
12. Miloğlu Ö, Göregen M, Altun O. Doğu Anadolu Bölgesindeki Rekürrent Aftöz Ülserasyon Sıklığı ve olası Risk Faktörleri. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. 2007; 17 (1): 1-5.

13. Çiçek Y, Çanakçı V, Özgöz M, Ertaş Ü, Çanakçı E. Prevalence and Handedness Correlates of Recurrent Aphthous Stomatitis in the Turkish Population. *Public Health Dent* 2004; 64(3): 151-156.
14. 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.
15. Kılıç SŞ, Demirbaş T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri* 2005; 4: 107-111.
16. Rogers RS. Recurrent Aphthous Stomatitis: Clinical Characteristics and Associated Systemic Disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16: (4) 278-283.
17. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous Ulcers: A Difficult Clinical Entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.
18. Köybaşı S, Parlak A. H. Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26: 319-329.
19. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Clin Dermatol*. 2000; 18: 569-578.
20. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.
21. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration–aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949–962.
22. Çağlayan F, Yılmaz B. Rekürrent Aftöz Stomatitli Hastalarda Tükürük Antioksidan Seviyeleri. *Atatürk Üniv Diş Hek. Fak. Derg* 2008; 18: 3: 99-104.

23. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 1-18.
24. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 283: 1569-1570.
25. Yıldız M, Ünal G. Yineleyen Aftöz Stomatitte Psikiyatrik Komorbidite ve Depresyonla İlişki. Türkderm 2003; 37: 28-31.
26. Görpelioğlu C, Silsüpür G, Erdal E. Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Serum Çinko, Ferritin, Vitamin B12 Düzeyleri ve Psikolojik Testlerin Değerlendirilmesi. Dermatose 2006; 2: 116-119.
27. Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int. J. Oral Maxillofac Surg 2004; 33: 221-234.
28. Köktürk A, Delialioğlu N, Baz K, Yazıcı AC, İkizoğlu G, Demirseren D, Kanık A. Rekürren Aftöz Stomatit ve Helicobacter Piloni. T Klin Dermatoloji 2003; 13: 137-140.
29. Filiz E, Öztürkcan S, Yüceyar H, Kandiloğlu AR, Şendil AZ. Rekürren Aftöz Stomatit Etiyolojisinde Helikobakter Piloninin Rolü. T. Klin Dermatoloji 2002; 12: 61-65.
30. Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 1999; 28: 12-15.
31. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, Thornhill MH. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. Oral Diseases 2003; 9: 287-291.

32. Zabarski S. R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 4, 455-458.
33. Derviş E, Derviş E. Oral Ülserler. *Klinik Gelişim Dermatoloji Özel sayısı* 2009; Cilt 22: 2, 24-28
34. Özbakır F, Yazıcı H, Mat C, Tüzün Y, Yurdakul S, Yilmazer S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5(3): 263-265.
35. Guimaraes ALS, Correia-Silva JF, Sa AR, Victoria JMN, Diniz MG, Costa FO, Gomez RS. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1 β , IL-6, IL-10 and TNF- α in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 52 2007; 268-272.
36. Aphthous Ulcers: Treatment & Medication - eMedicine Pediatrics: General Medicine. Plewa MC. <http://emedicine.medscape.com/article/909213-treatment>.
37. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 52 1994; 257-259.
38. Engin B, Oğuz O. Kontakt Stomatitler. *T Klin Dermatoloji* 2002, 12: 168-173.
39. Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, Erdoğan SŞ, Ufacık H. Rekürren Aftöz Stomatit Etiyolojisinde Sistemik İlaçlar. *Türkderm* 2006; 40(2): 60-62.
40. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-360.
41. Donatsky O, Dabelsteen E. Deposits of immunoglobulin G and complement C3 in recurrent aphthous ulcerations. *Eur J Oral Sci.* 2007; 85: 6, 419-425.

42. Martinez KO, Mendes LL, Alves JB. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in Recurrent Aphthous Ulceration. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007; 73(3): 323-328.
43. Çağlayan F, Yılmaz B. Rekürrent Aftöz Stomatitis. *Atatürk Üniv. Di Hek. Fak. Derg.* 2008; 19: 1, 47-54.
44. Karıncaoğlu Y, Batcıoğlu K, Erdem T, Eşrefoğlu M, Genç M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* (2005) 34: 7-12.
45. Çimen MYB, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, İkizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28, 647-650.
46. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
47. Robinson NA, Porter SR. Low Frequency of Anti-Endomysial Antibodies in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 43-47.
48. Garcia BG, Cardoso MFP, Faria O, Gomez RS, Mesquita RA. A Case Report of Pernicious Anemia and Recurrent Aphthous Stomatitis. *J Contemp Dent Pract.* 2009; 10: 2, 1-6.
49. Palopoli J, Waxman J. Recurrent Aphthous Stomatitis and Vitamin B12 Deficiency. *South Med J.* 1990; 83: 4, 474-477.
50. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic Abnormalities in Recurrent Oral Ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 4, 872-877.

51. Pişkin S, Sayan C, Durukan N, Şenol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 66-67.
52. Tekin NS, Aydemir S, Sezer T, Duysak S, Altınyazar HC. Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Hematolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007; 17: 150-154.
53. Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent.* 1992; 51: 2, 14-6.
54. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent Aphthae: Treatment with Vitamin B12, Folic Acid, and Iron. *BMJ.* 1975; 2: 490-493.
55. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dudak ve Ağız Boşluğu Hastalıkları. *Dermatoloji kitabı.* 3. Baskı, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2008; 2: 1396-1400, 1427.
56. Hizarcıoğlu M, Asilsoy S, Kayserili E, Gülez P, Apa H. Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farengit ve Adenit (PFAPA) Sendromlu Olgularımızın Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4: 107-110.
57. James WD, Berger TG, Elston DM. Reactive Neutrophilic Dermatoses Sweet Syndrome Disorders of The Mucous Membrans. *Andrew's Diseases of The Skin Cinical Dermatology.* 10. baskı, Philadelphia, Elseviver inn, 2006; 803-811.
58. Guimaraes ALS, Sa AR, Victoria JMN, Correia-Silva J. F, Pessoa PS, Diniz MG, Gomez R. S. Association of interleukin-1 β polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Diseases* 2006; 12: 580-583.

59. Scully C, Shotts R. ABC of oral health Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. BMJ 2000; 321: 162-165.
60. Köse O. Behçet Hastalığında Tanı ve Ayırıcı Tanı. Türkderm 2009; 43: 2, 87-91.
61. Özcan A, Sağlam H. Dermatolojide Tzanck Testi. Dermatose 2003; 3: 178-184.
62. Tanır G. Döküntülü Hastalıklara Yaklaşım. Çocuk Enf Derg 2009; 3: 1, 48-53.
63. Robinson NA, Yeo JF, Lee YS, Aw DCW. Oral Pemphigus Vulgaris: A Case Report and Literature Update. Ann Acad Med Singapore 2004; 33: 63-68.
64. Yıldırım M, Aydın S. Aile Hekimliğinde Oral Ülserlere Yaklaşım. Türk Aile Hek Derg 2003; 7: 4, 171-176.
65. Altınyazar C, Şaşmaz R, Aksoy D, R. Çelebi C, Sakman M, Eskioğlu F. Topikal Siklosporin-A'ya Cevap Veren Ülseratif Oral Liken Planus. T Klin Dermatoloji 1996; 6: 40-42.
66. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Acquired disorders of the oral mucosa or lips. Rook's Textbook of Dermatology. 7. Baskı, USA, Blackwell Science Ltd, 2004; 4: 66.45.
67. Altenburg A, Zouboulis CC. Current Concepts in the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. Skin Therapy Letter 2008; 3: 7.
68. Ylikontiola L, Sorsa T, Hayrinen-Immonen R, Salo T. Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 329-333.

69. Gorsky M, Epstein J.B, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J.* 2007; 13(2): 1.
70. Alpsoy E. Behçet Hastalığında Tedavi. *Türk Dermatoloji Dergisi* 2007; 1: 1-7.
71. Tüzün Y, Arzuhal N. Rekürren Aftöz Stomatit Tedavisi. *Dermatose* 2005; 4(1): 42-46.
72. Rattan J, Scheinder M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994; 236 (3): 341-343.
73. Fernandes R, Tuckey T, Lam P, Allidina S, Sharifi S, Nia D. The Best Treatment For Aphthous Ulcers An evidence-based study of the literature. www.utoronto.ca/dentistry/newsresource
74. Zand N, Fashtami LA, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM, Kalati FA. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2009; 24: 515-520.
75. Türk B. G, Dereli T. Dermatolojide Kolşisin Tedavisi. *Dermatose* 2007; 6: 1, 49-60.
76. Cem MM. Behçet Hastalığında Tedavi. *Türkderm* 2009; 43 (2): 92-7.
77. Tekeş D, Tekeş K, Koç Kadriye, Kılıç I, Ersoy L. Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliği. *T Klin Dermatoloji* 1999; 9: 61-64.
78. Tüzün Y, Antonov Z. M. Dermatolojide Dapson. *Dermatose* 2006; 5(3): 197-208.
79. Abreu MAMM, Hirata CHW, Pimentel DRN, Weckx LLM. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108 (5): 714-721.

80. Şentürk T, Yavaşoğlu İ, Coşkun A, Bolaman Z. Romatoid Artritli Hastalarda Tiroid Otoantikor Prevalansı. ADÜ Tıp Fak Derg 2005; 6 (2): 15-18.
81. Abbassur V. Tiroid Polikliniğine İlk Kez Başvuran ve Hashimoto Tanısı Alan Hastalarda Semptom Dağılımının Tiroid Fonksiyon Testleri İle ilişkisi. Uzmanlık tezi. Ankara 2007.
82. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol 2004; 150: 605-618.
83. Sarı RA, Şahin M, Çapoğlu İ, Kiki İ. Kollajen Doku Hastalıklarında Otoimmün Tiroidit Sıklığı. Atatürk Üniv. Di Hek. Fak. Derg. 2000; 32: 5-7.
84. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç hastalıkları 2.cilt. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003; 2197-2210 (91).
85. Yasavul Ü. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Dr. Nezaket Adalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınevi. 2004; 427 -449.
86. Özbilen A. Vitiligoda Otoimmünite. Uzmanlık tezi. Adana 2007.
87. Demirtaş L. Polikistik Over Sendromu ve Hiperprolaktinemi Birlikteliği ve Prolaktinoma Ayırıcı Tanısı. Uzmanlık Tezi. Van 2010.
88. Wartofsky L, Nostrand VD, Burman KD. Overt and 'Subclinical' Hypothyroidism in Women. Obstet Gynecol Surv 2006; 61: 535-542.
89. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Sala LL, Barini A, Scuderi F. The Association of Silent Thyroiditis With Active Systemic Lupus Erythematosus. Clin Exp Rheumatol 1992; 10 :67-70.

90. Mariotti S, Chiovato L, Franceschi C, Pinchera A. Thyroid Autoimmunity and Aging. *Exp Gerontol* 1988; 33: 535-541.
91. Karataş F, Aşkın U, Halifeoğlu İ. Guatr'lı Hastalarda Antioksidan Vitaminler (A, E ve C), Selenyum ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) Düzeylerinin Araştırılması. *F. Ü. Sağ. Bil. Der.* 2006; 204: 277-280
92. Bogden JD, Klevay LM. Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals: The Guide for Health Professionals Nutrition and Health. Totowa NJ. Humana Press 2000; 233.
93. Cebeci F, Topçu E, Onsun N, Kurtulmuş N, Uras A. Kronik İdiyopatik Ürtiker ile Otoimmün Tiroidit Birlikteliği. *Türkderm* 2004; 38: 264-267.
94. Arıcan Ö, Şaşmaz S, Çetinkaya A. Vitiligo Tip ve Progresyonunda Tiroid Hormonlarının Rolü. *Türkderm* 2003; 37: 269-273.
95. Baysal V, Alan H, Yıldırım M. Tiroid Hastalarında Görülen Deri Bulguları. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 1996; 3(2): 71-74.
96. Ersoy R, Ersoy O, Tatlıcan S, Yayar Ö, Gümüş M, Çakır B. Behçet Hastalığında Tiroid: Hormonal ve Ultrasonografik Değerlendirme. *Türk Jem* 2007; 11: 70-2.
97. Aksu K, Oksel F, Keser G, et al. Thyroid functions in Behcet's disease. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 405-407.
98. Soy M, Güldiken S, Arıkan E, Altun B. U, Tuğrul A. Frequency of rheumatic diseases in patients with autoimmune thyroid disease. *Rheumatol Int* 2007; 27: 575-577.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Manisa' nın Akhisar ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Akhisar'da tamamladıktan sonra İzmir Kız Lisesi'nden mezun oldum.

Öğrenimime İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde devam ettim. 1995 yılındaki mezuniyetimin ardından 1997 yılında Van Edremit Sağlık Ocağına atandım. Aynı yerde beş yıl pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra Van AÇS/AP Merkezinde üçbuçuk yıl başhekim olarak görev yaptım.

2005 yılı Nisan TUS'u sonrasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim dalında asistan olarak göreve başladım. 2010 yılı Haziran'ında "Rekürren Aftöz Stomatit'li Hastalarda Tiroid Fonksiyon Testleri ve Tiroid Otoantikor Düzeylerinin Değerlendirilmesi" isimli tez çalışmamı yaparak Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanı oldum.

Yabancı dilim İngilizcedir. Evliyim ve Eylül Yaren isimli 7 yaşında bir kız annesiyim.