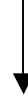


← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, **YÜKSEK LİSANS TEZİ**;
Doktora ise **DOKTORA TEZİ** ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARIN,
TÜKÜRÜK KALPROTEKTİN SEVİYELERİNİN,
SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK
İNCELENMESİ**

BERİL ATALAY

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. DR. MELTEM KORAY**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**


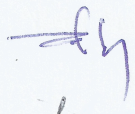



İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi 1 Anabilim Dalı Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Programında Beril Atalay tarafından hazırlanan REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARIN, TÜKÜRÜK KALPROTEKTİN SEVİYELERİNİN, SAĞLIKLI KONTOL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ başlıklı Doktora tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

29 / 04 / 2014

Tez Sınav Jürisi


Ünvanı	Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)	İmzası
1.Prof. Dr.Hakkı Tanyeri (Tez İzleme Komitesi Üyesi)	İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Cengizhan Keskin	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Fatma Savran Oğuz (Tez İzleme Komitesi Üyesi)	İ. Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Gonca Mumcu	Marmara Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü	
5.Doç.Dr.Dr.Meltem Koray (Tez Danışmanı)	İ. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

“Beril Atalay”

İmza



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Bizler için her zaman bilimsel destek sağlayan, doktora eğitimim, tez konumun şekillenmesinde yardımcı olan ve tez çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Dr. Meltem Koray'a,

Tez çalışmalarım boyunca da desteklerini esirgemeyen, değerlendirmelerde yardımcı olan değerli bilim insanları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof. Dr. Fatma Savran Oğuz ve Msc. Biolog. Sebahat Akgül'e, doktora tezinin istatistiksel çalışmalarını yaparak yardımlarını esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Eğitim Fakültesi öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Halim İşsever, Prof. Dr. Ayşe Emel Önal ve Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Gonca Mumcu'ya,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen hocam, İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Dekan Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Doktora tezime çalışma grubumu oluşturmakta verdikleri destek nedeniyle Bilim Dalımızdaki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Bütün çalışmalarım süresince her zaman bana destek olan sevgili eşime,

Hayatım boyunca hep yanımda olan sevgili anne ve babama,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31343

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. KLİNİK ÖZELLİKLER	4
2.1.1. Minör RAS	4
2.1.2. Majör RAS	4
2.1.3. Herpetiform RAS	5
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	6
2.3. TEŞHİS	6
2.4. AYIRICI TANI.....	7
2.5. TEDAVİ.....	7
2.5.1. Topikal Tedaviler.....	7
2.5.1.1. Diklofenak:.....	7
2.5.1.2. Amleksanoks:.....	8
2.5.1.3. Topikal Kortikosteroidler:.....	8
2.5.1.4. Topikal Antimikrobiyaller:	9
2.5.1.5. Topikal Fiziksel Tedaviler:	10
2.5.1.6. Diğer Topikal Tedaviler:.....	11
2.5.2. Sistemik Tedaviler	12
2.5.2.1. Prednizon-Azatioprin:	12
2.5.2.2. Talidomid:	13

2.5.2.3. Pentoksifilin:	13
2.5.2.4. Levamisol:	13
2.5.2.5. Kolşisin:	14
2.5.2.6. Dapson:	14
2.5.2.7. Diğer Sistemik Tedaviler	15
Beta-glukan:	15
Propolis	15
2.6. ETYOLOJİ.....	15
2.6.1. Mikrobiyal Etkenler	16
2.6.1.1. Virüsler:.....	16
2.6.1.2. Bakteriler:.....	16
2.6.2. Cinsiyet:	17
2.6.3. Yaş:	17
2.6.4. Travma:	17
2.6.5. Hormonal Değişiklikler:	18
2.6.6. Psikolojik Faktörler:.....	18
2.6.7. Allerji:	19
2.6.8. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları:.....	19
2.6.9. Sistemik Hastalıklar:	20
2.6.9.1. Ülseratif Hastalıklar:	20
2.6.9.2. Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	20
Çölyak Hastalığı:.....	21
2.6.9.3. Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenit Sendromu (PFAPA sendromu).....	21
2.6.9.4. Reiter Sendromu:	21
2.6.9.5. Siklik nötropeni:.....	21
2.6.10. Genetik faktörler:	22
2.6.11. Sigara İçimi:.....	22
2.6.12. İlaçların Yan Etkileri:.....	23
2.6.13. İmmünolojik bozukluklar:.....	23
2.7. İmmün Sistem:	25
2.7.1. Doğal Bağışıklık:	25
2.7.2. Kazanılmış Bağışıklık:	27
2.7.3. İmmün sistem hücreleri:.....	28

2.7.3.1. Lenfositler:	29
A. T Lenfositler:.....	29
B. B Lensfositler:.....	30
2.7.3.2. Fagositler:.....	30
2.7.3.3. Nötrofiller:.....	30
2.7.3.4. Monositler ve Makrofajlar:	30
2.7.3.5. Doğal öldürücü hücreler (Natural killers):	31
2.7.3.6. Sitokinler:.....	31
2.7.3.7. Histokompatibilite Genleri.....	31
2.8. Kalprotektin:	33
2.8.1. Tanımı:.....	33
2.8.2. Hücre ve dokulardaki dağılımı:.....	33
2.8.3. Yapısı ve Fonksiyonu:	33
2.8.4. Diş Hekimliğinde Kalprotektin:.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hasta Seçimi:	37
3.2. Kalprotektin Tayini:.....	39
3.3. İstatistiksel Analiz:.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	55
KAYNAKLAR	64
FORMLAR	81
ETİK KURUL KARARI	83
ÖZGEÇMİŞ	84

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2-1: RAS klinik form özellikleri.....	5
Tablo 3-1: USS (Ülser Şiddet Skalası)	38
Tablo 3-2: Elisa kullanılan solüsyonlar	39
Tablo 4-1: Aktif, İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	48
Tablo 4-2: Aktif, İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n=109).....	49
Tablo 4-3: Aktif İnaktif RAS Grubunun ve Sağlıklı Kontrol Grubu bireylerinin sigara içme durumlarının karşılaştırılması (n=109).	50
Tablo 4-4: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Alkol kullanma Durumlarının Karşılaştırılması (n=109).	51
Tablo 4-5: Çalışma gruplarının ortalama USS değerleri (ort±sd).	52
Tablo 4-6: Çalışma Gruplarının ortalama Kalprotektin değerleri	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 4-1: Bireylerin cinsiyete göre dağılımı	47
Şekil 4-2: Çalışma gruplarının dağılımı.....	47
Şekil 4-3: Aktif İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması.....	48
Şekil 4-4: Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı	49
Şekil 4-5: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu bireylerinin sigara içme durumlarına göre karşılaştırılması.....	50
Şekil 4-6: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Alkol kullanma durumlarının karşılaştırılması	51
Şekil 4-7: Çalışma gruplarının ortalama USS değerleri	52
Şekil 4-8: Çalışma Gruplarının Ortalama Kalprotektin değerleri.....	53
Şekil 4-9: USS değerleri ile Kalprotektin değerleri karşılaştırılması	54

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- AB: Assay buffer
Anti-HSV: Anti Herpes Simpleks Virüs
Anti-VZV: Anti Varicella Zoster Virüs
Anti-HCMV: Anti Human Stomegalovirüs
BH: Behçet Hastalığı
CAPB: Cocoamidopropyl Betaine
DB: Detection Buffer
ELİSA: Enzyme-Linkedimmunosorbentassay
FDA: U.S. Food and Drug Administration
HIV: İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü
HLA: Human Lökosit Antijen
HP: Helicobacter Pylori
IG: İmmunglobulin
IL: İnterlökin
INF: İnterferon
LLLT: Low Level Laser Therapy
NK: Natural Killer
NSAI: Nonsteroid Antiinflamatuvar
OLP: Oral Liken Planus
PFAPA: Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenit Sendromu
PMN: Polimorfonükleer Nötrofil
PMNS: Polimorfonükleer Lökosit
RAS: Rekürrent Aftöz Stomatit
RS: Reiter Sendromu
S. Mitis: Streptococcus Mitis
S. Sangius: Streptococcus Sangius
SLS: Sodyum Lauril Sülfat
TNF: Tümör Nekrotizan Faktör
TMB: Tetrametilbenzidin
USS: Ulcer Severity Score, Ülser Şiddet Skoru

ÖZET

ATALAY, B. REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARIN, TÜKÜRÜK KALPROTEKTİN SEVİYELERİNİN, SAĞLIKLI KONTOL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2014.

Rekürrent aftöz stomatit (RAS) etyolojisi bilinmeyen, ağız mukozasının sık rastlanan, ağrılı, tekrarlayan, tek veya multiple ülserasyonlarla karakterize enflamatuvar bir durumdur. Kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamakla birlikte, heredite, alerji, hematolojik yetmezlikler, stres ve beslenme bozuklukları RAS'ın patogeneğinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinmediğinden tedavisi semptomlara yöneliktir.

Kalprotektin, nötrofil sitozolik proteinlerinin büyük oluşturan bir protein kompleksidir. Ayrıca enflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir mediatör ve düzenleyici rolü olduğu bildirilmiştir. Plazma, idrar ve fecesteki konsantrasyonunun septisemi, pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu ve kistik fibrozis gibi patolojik olgularda arttığı bilinmektedir. Dişhekimiği alanında da, dişeti oluşu sıvısında ve tükürükte kalprotektin bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.

Doktora çalışmanın amacı; enflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir mediatör olduğu gösterilen kalprotektinin, RAS etyolojisindeki etkisinin incelenmesidir. Çalışmaya, 109 hasta dahil edilmiştir. Ağız mukozasının herhangi bir bölgesinde RAS görülen 35 hasta aktif RAS grubuna, RAS görülmeyen 32 hasta inaktif RAS grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan 42 sağlıklı birey ise hayatları boyunca hiçbir şekilde RAS hikayesi bulunmayan, herhangi bir sistemik hastalığı, dental problemi olmayan hasta grubundan seçilmiştir. RAS ve sağlıklı bireylerden tükürük örnekleri alınmış ve tükürük kalprotektin seviyeleri karşılaştırılarak incelenmiştir. Sonuç olarak, tükürük kalprotektin seviyeleri ile yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol tüketimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. RAS'ın şiddetinin bir göstergesi olan USS değerleri ile de tükürük kalprotektin değeri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak Aktif RAS Grubunun tükürük kalprotektin değeri, İnaktif RAS Grubu ve Kontrol Grubundan, İnaktif RAS Grubunun tükürük kalprotektin değeri de Kontrol Grubu tükürük kalprotektin değerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Rekürrent aftöz stomatit, kalprotektin, tükürük

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 31343

ABSTRACT

ATALAY, B. THE EVALUATION OF SALIVARY CALPROTECTIN LEVELS IN PATIENTS WITH RECURRENT APHTHOUS SOMATITIS AND HEALTHY CONTROL GROUP

Istanbul University, Institute Of Health Science, Department Of Oral Surgery And Oral Medicine. Doctorate Thesis. Istanbul. 2014

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is an inflammatory oral mucosal disease and the most common type of ulceration in oral cavity characterized by recurrent attacks of a single or multiple extremely painful ulcers. The aetiology of RAS remains undetermined. Many local and systemic factors such as viral/bacterial infections, genetic factors and inappropriate immune activation could be involved in the aetiology of RAS. There is no certain treatment for RAS because of the unknown aetiology.

Calprotectin is an antimicrobial, molecular complex that constitutes up to 45% of the cytosolic protein of neutrophils. Calprotectin has been shown to be an important mediator in inflammatory reactions. Calprotectin was also found in gingival cervical fluid and saliva.

The aim of this study is to evaluate the association of calprotectin, an important mediator in inflammatory reactions, on the aetiology of RAS. The investigation include 109 subjects. 35 subjects with aphthous stomatitis in oral mucosa will be in Active RAS group, 32 subjects without aphthous stomatitis was in Inactive RAS group and 42 subjects who has no RAS history and any systemic, periodontal diseases was the Control group. Saliva samples were collected from RAS patients and the control group. The saliva calprotectin levels were evaluated between the groups. It has been concluded that, there is no correlation between calprotectin and age, gender, cigarette smoking, alcohol consumption and USS score, but the patients with Active RAS group have statistically an increased level of calprotectin than Inactive RAS group and Control group; Inactive RAS group have statistically an increased level of calprotectin than Control group.

Key Words: Recurrent aphthous stomatitis, calprotectin, saliva

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 31343

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ağız boşluğu, yeme, içme, konuşma, nefes alıp verme gibi birçok durumun yanısıra sigara içme, parmak emme gibi farklı şekillerde insanın çevre ile en fazla temasta olan, mikroorganizmaların vücuda ilk ve en yaygın giriş yolunu oluşturur. Ağız boşluğu tamamıyla mukoza ile kaplıdır. Mukoza ve deri aynı histolojik yapıyı gösterirler. Mukozanın ağız epiteli ve bunun derideki karşılığı epidermis tabakası, basal membran aracılığı ile altındaki bağ dokusuna bağlıdır. Ağız mukozası genelde çok katlı yassı epitel ve bağ dokusundan oluşan lamina propria olarak iki tabakadan oluşur. Lamina proprianın altında damarlar, yağ dokusu, tükürük bezleri bulunur ve submukoza olarak isimlendirilir. Dil ve sert damak da dahil olmak üzere ağız kavitesi submukozasının her yerinde, yaygın, basit seröz ve müköz tükürük bezleri mevcuttur. Ağız boşluğunda beyaz/kırmızı lezyonlar, papiller/verruköz lezyonlar, travmatik lezyonlar, rekürrent ülserasyonlar, pigmentasyonlar gibi mukozanın kendine özgü hastalıklarına ve bazı sistemik hastalıkların belirtilerine rastlanabilir (Erganiş O., 2003: pp.157; Rogers RS, 1997).

Aftöz stomatitler, Hipokrat tarafından isimlendirilmiş ve 18.-19. yüzyıllarda İspanyol ve İngiliz hekimler tarafından açıklanmıştır (Ünür M. ve ark. 2003). Ağız mukozasının bu tip hastalığı ile ilişkili olarak "Aft" terimi, Hipokrat'tan (M.Ö. 460-370) bu yana bilinmesine rağmen, rekürrent aftöz stomatitin (RAS) ilk geçerli klinik tanımlaması, 1888 yılında Mikulicz ve Kummel tarafından yapılmıştır (Ship JA. 1996). Bu hastalık, akut aftöz stomatit, vesiküler stomatit, maculofibrinöz stomatitis, canker sores, dispeptik ülser, habitual solitary aftöz stomatit mukozal ülser gibi isimlerle de bilinmektedir (Shashy RG. ve ark.2000).

RAS toplumun %5-60'ını etkileyen en sık rastlanılan ülseratif hastalıklardan biridir (Jurge S. ve ark. 2006; Greenberg MS. 2003; Compilato D. ve ark. 2010). Hakkında birçok klinik ve laboratuvar deneyler yapılan, oral müköz membranın tekrarlayan, ağrılı ülserleri ile karakterize bu lezyonlar, tipik olarak yetişkin hastalarda sık olarak görülmekte ve yaşam boyunca değişik aralıklarla tekrarlamaktadır. Genellikle kadın hastaların, erkek hastalara oranla daha çok etkilendiği bildirilmiştir (Akintoye SA. ve ark. 2005; Femiano F.ve ark. 2007). Ülserler, çoğunlukla hayatın ikinci dekadında görülse de 5 yaşından küçük çocuk hastalarda da ülserlere rastlanmaktadır. (Porter SR.

2000). Klinik olarak RAS, küçük veya büyük, sıg, yuvarlak veya ovoid şekilde, grimsi-sarı ve hafif kabarık kenarlı ve eritematöz bir hale ile çevrili şekildedir Minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 klinik alt çeşidi vardır. Minor aftöz ülserler en sık karşılaşılan alt gruptur ve RAS'ların % 80-90'ını oluşturur (Ship JA. 1996).

Lezyonlar en çok dilin yan taraflarında, dudaklarda, yanak mukozasında veya damakta görülür (Porter SR. ve ark. 2000), ağrılıdır ve özellikle dilde tutulum gösterirse konuşma ve yutkunma zorluğu yaratır. Ağızda kalma süreleri, birkaç günle iki hafta arasında değişir, fakat en sık rastlanan süre 10 gündür. Bu süre esnasında ülsere alanlar epitelize olur ve birkaç gün içinde skarsız iyileşir. Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamakla birlikte, heredite, alerji, hematolojik yetmezlikler, stres ve beslenme bozuklukları RAS'ın patogenezinde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (Laskaris G. 1998 pp.158-164; Tanyeri H. 2000 pp.15-35; Greenberg MS. 2003 pp.63-67). Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmadığı için kesin bir tedavisi de yoktur. Bu yüzden tedavide esas amaç; semptomları, rekürrensi ve lezyonların ağızda kalma süresini azaltmaya yöneliktir (Santis HR. 1991; Casiglia JM. 2002; Jurge S. ve ark. 2006).

Kalprotektin, nötrofil aktivasyonu sırasında myeloid hücrelerin transendotelial migrasyonunda veya monositlerin endotelial adezyonunda rol oynayan, antimikrobiyal, nötrofil sitozolik proteinlerinin büyük kısmını (% 45) oluşturan bir protein kompleksidir (Voganatsi A. ve ark. 2001). Antimikrobiyal etkinin mekanizması halen aydınlatılamamış olsa da yapılan laboratuvar çalışmaları kalprotektinin mantar ve bakteri gelişimini engellediğini göstermektedir (Steinbakk M. ve ark. 1990; Sohnle PG. ve ark. 1991). Ayrıca yapılan çalışmalar, kalprotektinin birçok enflamasyon hastalıklarında potansiyel belirleyici olabileceğini düşündürmektedir (Madland TM. ve ark. 2002; Striz I. ve ark. 2004). Diş hekimliği alanında da dişeti oluşu sırasında ve tükürükte kalprotektin bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Kido J. ve ark. 2012; Roberto F. ve ark. 2011; Becerik S. ve ark. 2011). OLP, kandidiyazis, oral kıllı lökoplaki gibi oral lezyonlarda kalprotektin seviyeleri ölçülmüş ve sağlıklı ağız mukozasına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu bulunmuştur (Eversole LR. ve ark. 1993).

RAS'ın etyolojisinde immunoloji ile ilgisi birçok araştırma vardır. Bu çalışmalarda RAS'ın muhtemel immünoloji ilişkisi ortaya konmanla birlikte hala kesin bir sebep bulunamamıştır (Jurge S. ve ark. 2006; Natah SS. ve ark. 2000; Buno IJ. ve ark. 1998).

En sık görülen oral lezyonlardan biri olan RAS'ın immünolojik etyolojisi ile ilgili çok fazla çalışma yapıldığı halde, RAS hastalarında kalprotektin seviyesinin incelendiği hiçbir çalışma yoktur. Bilindiği gibi, RAS oldukça ağrılı, rekürrenslerle seyreden ve sadece semptomatik tedavisi olan bir hastalıktır. Bu hastalığın etyolojisini bilmek onların yaşam kalitelerini arttırabilmemiz ve yapılan tedavilerin etkinliğini anlayabilmemiz için faydalı olacaktır. Yapılan literatür incelemesinde, RAS hastalarının tükürük kalprotektin seviyelerini inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Enflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir mediatör olduğu gösterilen kalprotektinin RAS'ın etyolojisindeki etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadığı için, doktora tezinin amacı; RAS'lı hastaların aktif ve inaktif olduğu dönemlerdeki tükürük kalprotektin seviyelerinin değerlendirilip, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

RAS, toplumun %5-60'ında görülen non-keratinize ağız mukozasının epidermal tabakasındaki tek veya multipl lezyonlar şeklindedir. Oral mukozal hastalıklar içinde en çok görülen lezyonlardandır. Minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 klinik formu vardır (Laskaris G. 1998 pp.158-164; Tanyeri H. 2000 pp.15-35; Jurge S. ve ark. 2006).

2.1. KLİNİK ÖZELLİKLER

2.1.1. Minör RAS

Minör RAS'lar, çapı 10 mm'den küçük olan, ağzın keratinize olmayan, çoğunlukla labial ve bukkal mukozasında, dilin labial ve ventralinde ya da ağız tabanında oluşan, 10-14 gün içinde skarsız iyileşen lezyonlardır. Başlama yaşı genellikle 5-19 yaş arasındadır. Tüm RAS'lar arasında yaklaşık %75-80 oranında en yaygın görülen formdur. Aynı anda 1 ile 5 tane arasında görülebilir. Lezyonlar, grimsi-beyaz, etrafı kırmızı bir halka ile çevrili, hafif kabarık kenarlı, yuvarlak ağırlı veziküller şeklindedir. Özellikle dilde tutulum gösterirse konuşma ve yutkunma zorluğu yaratırlar. Lezyonlar, dişeti, palatinal mukoza veya dilin dorsumunda sık görülmez (Woo SB. ve ark. 1996; Porter SR. ve ark. 1998; Gallo CB. ve ark. 2009). Lezyonlar, yanma ve batma hissiyle başlar. Kısa bir süre sonra vezikül içinden fibrinli bir sıvı akar ve pseudomembran meydana gelir (Laskaris G. 1998 pp.158-164; Tanyeri H. 2000 pp.15-35). Yoğun lenfatik infiltrasyon dolayısıyla ağızdaki diğer yaralardan daha yavaş iyileştiği düşünülmektedir (Scully C. ve ark. 2003; Porter SR. ve ark. 1998).

2.1.2. Majör RAS

Sutton's disease de denilen majör RAS'lar, minör RAS'lardan daha büyük ve sadece mukozayı değil altındaki tükürük bezlerini de içine alan, minör RAS'lardan daha uzun sürede iyileşirler ve çoğunlukla skar dokusu bırakarak iyileşen lezyonlardır. Aynı anda 10-14 arasında görülebilir. RAS vakalarının % 10-15'ini oluşturur ve daha nadir görülür. İyileşmeleri haftalar veya aylar sürebilir. Başlama yaşı genellikle 20 yaşından öncedir. Genellikle puberteden sonra görülürler. Ovoid ya da şekilsiz, çapları sıklıkla 1cm'yi geçen lezyonlar şeklindedir. Ağrılıdır, keratinize ve non-keratinize mukozada, dudaklarda, yumuşak damakta ve boğazda görülebilirler. İlk belirtileri minör RAS'lardan çok daha şiddetlidir. Ülserler daha derin ve geniştir. Kalkık kenarlı, düzensiz sınırları

olabilir. Erken safhalarda yutkunma güçlüğü, halsizlik ve ateş yapabilirler (Scully C. ve ark. 2003; Porter SR. ve ark. 1998; Gallo CB. ve ark. 2009).

2.1.3. Herpetiform RAS

Herpetiform RAS çok ender görülen (%5-10) bir RAS çeşididir. Çapları 1-3 mm arasında küçük, benign, yuvarlak, ağrılı herpes simpleks ülserlerine benzer lezyonlar ağız mukozasının her tarafında görülebilir. Başlama yaşı genellikle 20 ile 30 yaş arasındadır. Aynı anda 100 veya daha fazla ülser şeklinde görülebilir ve bu ülserler birleşerek daha büyük ülserler oluşturma eğilimindedir. Lezyonlarda birleşme olmaz ise genellikle skar dokusu bırakmadan iyileşen lezyonlardır. Daha çok kadınlarda görülür ve diğer RAS'ların görüldüğü yaşlardan daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Birtakım ağız hastalıklarının tekrarlayan ülser benzeri lezyonları da olabilir (Porter SR. ve ark. 2000; Koray M. 2008; Jurge S. ve ark. 2006).

Tablo 2-1: RAS klinik form özellikleri

Porter SR. ve ark. (1998)'den

Klinik özellik	Minör RAS	Majör RAS	Herpetiform RAS
Başlama yaşı	5—19	<20	20-30
Ülser sayısı	1—5	10—14	5-20 bazen100
Ülser iyileşme süresi	10—14	>2 hafta	10—14
Ülser boyutu(mm)	5—10	>10	1—2
Skar dokusu ile iyileşme	Hayır	Evet	Hayır (lezyonlarda birleşme olmazsa)
Lokalizasyon	Non-keratinize mukoza (özellikle labiyal-bukkal), dilin sırt ve yanları	Keratinize ve non-keratinize mukoza, özellikle yumuşak damak	Non-keratinize mukoza, özellikle ağız tabanı ve dilin alt yüzü

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

RAS, her yaştan, ırktan ve coğrafyadan insanda görülebilen, en yaygın oral mukozal hastalıklardan biridir. Toplumda görülme sıklığı %5-60 arasındadır (Jurge S. ve ark. 2006) ve RAS hastaları tüm yaşantıları boyunca yemek yeme, konuşma ve yutkunma sırasında şiddetli ağrı veya hafif derecede ağrı yaşayabilirler. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülebildiği bildirilmiştir (Akintoye ve ark. 2005; Femiano ve ark. 2007; Jurge S. ve ark. 2006). Amerika`da yapılan bir araştırmada beyaz bireylerde RAS görülme sıklığının, siyahi bireylere ve diğer ırktan bireylere oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (Kleinman DV. ve ark. 1994). Yapılan çok geniş kapsamlı bir çalışmada, çalışma grubunun %25`inde, çalışma öncesinde en az bir kez aftöz stomatit meydana geldiği bildirilmiştir (Embil JA. ve ark. 1975). RAS genellikle yaşamın 2. dekadında görülmekle birlikte, çocuklarda 5 yaşından önce görülebildiği ve ilerleyen yaş ile birlikte RAS görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Porter SR. ve ark. 2000). Tayland`da yapılan bir çalışmada, 70 yaşın üstündeki bireylerin sadece %0.7`sinde RAS görüldüğü bildirilmiştir (Jainkittivong A. ve ark. 2002). Yetişkinlerde RAS başlaması veya ilerleyen yaş ile RAS görülme sıklığının artması akla, herhangi bir hematolojik eksiklik, immünolojik bozukluk veya Behçet hastalığını getirmelidir (Akintoye SA. ve ark. 2005). Yapılan epidemiyolojik araştırmalar, RAS`ın, çalışmaya dahil edilen populasyon, tanı kriterleri ve çevresel faktörlerden etkilendiğini göstermiştir (Kleinman DV. ve ark. 1991; Miller MF. ve ark. 1980).

2.3. TEŞHİS

Teşhis için özgün bir tanı testi veya spesifik laboratuvar testleri yoktur. Tanı klinik anamnez ve bulgularla konmaktadır. Başka sistemik özellikleri olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Özellikle yetişkin hastalarda aniden RAS görülmeye başlarsa, daima muhtemel sistemik sebep akla getirilmelidir. Kesin tanı için yaygın olarak, hastadan tam kan sayımı, folat, demir ve türevlerinin ve B12 vitamininin serum seviyeleri istenmelidir (Porter SR.ve ark. 1991; Tanyeri H. 2000 pp.15-35; Jurge S. ve ark. 2006). Biyopsi nadiren bazı lezyonların ayırıcı tanısı için alınabilir. Histolojik görünümü, nonspesifik ülseratif, enflamatuvar lezyon şeklindedir.

2.4. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak için, lezyonun başlangıcı, belirti ve bulguları, lezyonun yeri ile ilk ve son görünümü bilinmesi gereken bazı faktörlerdir. RAS, tekrarlayan RAS benzeri ağız ülserlerinin görüldüğü Behçet hastalığı (BH), Sweet sendromu, agranulositozis, periodik ateş sendromu, sistemik lupus eritematozis, çölyak hastalığı, birçok nütrisyonel eksiklik, insan immün yetmezlik virüsü (HIV), crohn hastalığı gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (Porter SR. ve ark. 2000; Jurge S. ve ark. 2006). Ayrıca çocuklarda tekrarlayan aft atakları ile karakterize, MAGIC sendromu, Marshall sendromu veya Periyodik ateş, aft, farenjit, adenit sendromu (PFAPA) gibi kompleks aft varyantları RAS ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır (Berlucchi M. ve ark. 2003; Jurge S. ve ark. 2006). Genellikle bu lezyonlar, semptomların varlığı ve ayrıca, lezyonun lokasyonu ile RAS'lardan ayırt edilebilir (Ship JA. ve ark. 2000).

2.5. TEDAVİ

RAS etyolojisi tam olarak bilinmediğinden tedavisi semptomların azaltılmasına yöneliktir. Tedavinin esas amacı ağrıyı gidermek, ülserlerin süresini azaltmak ve normal ağız fonksiyonlarını sağlamaktır. İkincil amaç ise tekrarların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve lezyonsuz periodlarını arttırarak hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. RAS tedavisinde topikal ajanlar, tetrasiklin içeren gargaralar, klorheksidin içeren jel veya gargaralar, lokal veya sistemik steroidler, koterizasyon, lazer tedavisi, sistemik levamisol, kolşisin ve hatta talidomid gibi çok çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Fakat bu ajanların herbirinin farklı yan etkileri bulunmaktadır. Tedavi yaklaşımı anamneze, hazırlayıcı faktörlere, ağrının şiddetine, tekrarların sıklığına ve hastanın ilaç tolerabilitesine göre değişmektedir (Scully C. ve ark. 2003; Jurge S. ve ark. 2006).

2.5.1. Topikal Tedaviler

RAS hastalarının tedavisinde, diklofenak, amleksanoks, topikal kortikosteroidler, topikal antimikrobiyaller ve topikal fiziksel tedaviler gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır.

2.5.1.1. Diklofenak:

Diklofenak non-steroidal antiinflamatuvar (NSAII) grubu bir ilaçtır. RAS tedavisinde kullanımı araştırmak amaçlı yapılan çalışmalar vardır fakat yapılan çalışmalarda, diklofenak kullanımının ağrıyı azaltmasına rağmen, iyileşme süresini

etkilemediği bildirilmiştir. Saxen MA. ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmada, %2.5'lik hyaluronan ile %3'lük diklofenak karışımının topikal uygulaması sonucu ağrının önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (Saxen MA. ve ark. 1997). 2005 yılında benzer bir çalışma yapan Fariba I., 44 minör RAS hastasında, 11 günlük topikal nonsteroidal antiinflamatuvar olan diklofenak içeren hyaluronan gel kullanımını sonucunda diklofenak jel kullanımının minör RAS'larda, ağrı semptomlarını belirgin olarak azalttığı fakat iyileşme sürecine herhangi bir etkide bulunmadığını bildirmiştir (Fariba I. ve ark. 2005).

2.5.1.2. Amleksanoks:

Amleksanoks, lökotrien ve histaminleri engelleyen bir antiinflamatuvardır. Topikal bir ajan olan amleksanoks, 1996 tarihinde FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından bağışıklık sistemi iyi olan RAS hastalarının tedavisinde kullanılmak amaçlı onaylanmıştır. RAS tedavisindeki rolü tam olarak bilinmemektedir (Eisen D. ve ark. 2001; Jurge S. ve ark. 2006). 1124 hastada yapılan çok merkezli, çift-kör kontrollü bir çalışmada, %5'lik amleksanoks krem kullanımının ağrıyı ve iyileşme süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı bildirilmiştir (Binnie WH. ve ark.1997). Amleksanoks günde 4 defa (yemeklerden sonra ve yatmadan önce) ülser üzerine uygulanmalıdır. Topikal ajan ülser üzerine uygulandığında geçici bir yanma hissi uyandırır. Ağız mukozasına uygulandığında iyi adapte olabildiğinden hastalar tercih etmektedir (Eisen D. ve ark. 2001; Murray B. ve ark. 2006).

2.5.1.3. Topikal Kortikosteroidler:

RAS tedavisinde etkili ilaçlardır fakat maksimum fayda için ülserin erken döneminde kullanımı gerekmektedir. T lenfositleri bloke ederek etki gösteren topikal kortikosteroidler, ülser oluşumu ve duyarlanmış lenfosit konsantrasyonundaki düşme sonrası kullanıldığında, steroid blokaj etkisi azalacağından etkili olmamaktadır. Duyarlanmış lenfosit konsantrasyonu ülserasyondan önce ve ülserasyonun erken dönemlerinde oluşur ve ilaç bu dönemde maksimum etki gösterir (Tanyeri H. 2000 pp.15-35).

Multiple RAS hastalarında, tedavi amaçlı deksametazon gargaralar kullanılabilir. Oral topikal uygulamalar için en çok benimsenen ilaçlar hidrokortizon hemisüksinat, triamsinolon asetonid veya prednisolondur (Altenburg A. ve ark. 2007; Eisen D. ve ark. 2001).

Geleneksel olarak, orabase içindeki triamsinolon acetonide günde 1-2 kez uygulanır. Kortikosteroidin ülser ile uzun süreli teması tedavinin etkisini önemli derecede arttıracığı için hastalara preparatın ülser üzerine parmak ile 30-60 sn. kadar masaj yapılarak uygulanması söylenmelidir. Uygulamadan sonraki 30 dk. yeme ve içmeden kaçınılmalıdır. Triamsinolonun lezyon içine enjeksiyon (10 mg/mL, her lezyona 0.1–0.5 mL) şeklinde uygulanması yalnızca çok ağrılı derin RAS'larda tavsiye edilmektedir. Gündüzleri lokal anestezi ve akşamları triamsinolon kremlerin kombine tedavi şeklinde kullanımının oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır (Altenburg A. ve ark. 2007).

Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı kandida oluşumunu tetikleyebileceği için kullanım süresine dikkat edilmeli hasta bilgilendirilmelidir (Jacquelin W. ve ark. 2012). Doğru kullanıldığında topikal kortikosteroidler RAS tedavisinde etkili ilaçlardır (Field EA. ve ark. 2003; Tanyeri H. 2000 pp.15-35).

2.5.1.4. Topikal Antimikrobiyaller:

RAS etyolojisinde bakteriyel enfeksiyonun rolü tam olarak kanıtlanamamış olsa da tetrasiklin ve sefalekssin gibi antibiyotikler antiinflamatuvar özelliklerinden dolayı RAS tedavisinde etkili olmaktadır. Tetrasiklinin, gargaralar gibi suda çözülmüş formunun ülser üzerinde stabilitesinin sağlanması zor olduğundan, 250 mg/500 mg'lık antibiyotik kapsüllerdeki toz, 30/50 mL'lik su ile karıştırılıp, gaz tampona emdirilip ülser üzerine uygulanabilir. Asidik pH yüzünden, hastalar uygulanan bölgede kısa süreli yanma hissedebilirler (Eisen D. ve ark. 2001). Dezavantaj olarak, tetrasiklin içeren gargaralar kandida oluşumuna neden olmaktadır ve hamilelerde kullanımı kontrendikedir (Field EA. ve ark. 2003).

RAS tedavisindeki etkisi tam olarak kanıtlanmamış olsa da klorheksidinli gargaraların, sekonder enfeksiyonların sebep olduğu semptomların hafifletilmesinde etkili bir yöntem olduğu bildirilmiştir ve %2 lik klorheksidin içeren gargaraların, ciddi ülserasyonun sebep olduğu ağrıların azaltılmasında oldukça etkili olduğu, ülserlerin normalden daha çabuk iyileştiği ve ülsersiz periodları arttırdığı rapor edilmiştir (Scully C. ve ark 1989). Dezavantaj olarak, uzun süreli kullanımda, klorheksidin gargaralar renklemeye neden olurlar (Field EA. ve ark 2003).

Yapılan bir çalışmada, topikal 5-aminosalisilik asit uygulamasının, topikal tetrasiklin tedavisine alternatif olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir. Collier PM. ve ark.

1992 yılında, 22 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, günde 3 kez % 5 'lik aminosalisilik asit krem kullanımının ağrıyı azaltıp ülserlerin iyileşmesinde etki ettiğini bildirmişlerdir (Collier PM. ve ark. 1992).

Matricaria Chamomilla bitkisinden elde edilen, bir gargaranın antibakteriyel, antienflamatuar ve epitelizan özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Sahba S. ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada, bu gargara kullanımının ağrı ve iyileşme süresi üzerinde oldukça etkili olduğunu bildirmişlerdir (Sahba S.ve ark. 2005).

Geniş spektrumlu bir antibiyotik olan triklosan, antiseptik, antienflamatuar ve analjezik etki göstermektedir. Piyasada dişmacunu ve ağız gargarası formunda bulunmaktadır. Skaare AB. ve ark. 1996 yılında 30 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada triklosan içeren 3 farklı gargara ve kontrol gargarası kullanmışlar. Oluşan yeni ülser sayısı, ülsersiz süre ve ağrı incelenmiş. Sonuç olarak triklosan içeren gargara kullanan hastalarda ülser sayısının azaldığı görülmüş ve triklosanın antienflamatuar özelliği sayesinde RAS hastalarında ülser sayısını azalttığı düşünülmüştür (Skaare AB. ve ark. 1996).

2.5.1.5. Topikal Fiziksel Tedaviler:

RAS tedavisi için, cerrahi çıkarım, debride etme, lazer tedavisi, düşük doz ultrason, kimyasal koterizasyon (%0,5'lik hidrojen peroksit solüsyonu, %1-%2'lik gümüş nitrat solüsyonu veya çubuğu) ve siyanoakrilatlar gibi fiziksel bariyerlerin kullanımı gibi pek çok fiziksel metod önerilmiştir (Jurge S. ve ark. 2006; Sharon-Buller A. ve ark. 2004; Alidaee MR. ve ark. 2005). % 0.5'lik hidrojen peroksit ile veya %1 veya 2'lik gümüş nitrat solüsyonu ile kimyasal koterizasyonun, RAS'ların süresinin azalmasında etkili bir metod olduğu bildirilmiştir (Altenburg A. ve ark. 2007). Bu tip kimyasal koterizasyon tedavilerinin diş hekimi tarafından uygulanması sağlıklı dokuların yanmasını önlemek açısından önemlidir.

Herhangi bir yan etki oluşturmadan, biomodülasyon ve analjezik etkisi ile minör RAS'ların iyileşme süresini hızlandıran, ağrı ve ülser boyutunu azaltan, ülsersiz periodları uzatan bir diğer tedavi yöntemi ise diode lazer ile uygulanan düşük doz lazer terapisi (Low Level Laser Therapy; LLLT). Anand V. ve ark. 2013 yılında, 2 minör RAS hastasında yaptıkları çalışmada hastalara 2 dk. boyunca 940-nm diode lazer uygulamışlar ve tedaviden hemen sonra, tedaviden 2 gün sonra ve 2 hafta sonra yapılan

kontrollerde, ülserin daha hızlı iyileştiği ve ağrının daha hızlı azaldığı, yapılan 1 senelik takipte ise tekrarlama görülmediği bildirilmiştir (Anand V. ve ark. 2003).

Koray M. ve ark., RAS tedavisinde, diode lazer ile LLLT kullanımını önermektedir. 2010 yılında yaptıkları çalışmada, LLLT tedavisi uygulanan aktif RAS hastalarının ağrı skorları ile plasebo grupta bulunan RAS hastalarının ağrı skorları arasında, istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulduklarını, LLLT uygulanan hastalarda ağrı skorlarının plasebo grubuna göre daha düşük çıktığını bildirmişlerdir (Koray M. ve ark. 2010).

Diode lazer tedavisine alternatif olarak CO2 lazer ve Nd: YAG lazer uygulamaları yapılmaktadır. Zand N. ve ark. 2009 yılında yaptıkları çalışmada, minör RAS tedavisinde CO 2 lazer kullanarak ağrıda ciddi ve hızlı bir azalma elde edildiğini bildirmişlerdir (Zand N. ve ark. 2009). Benzer sonuçlar Nd: YAG lazer kullanan Brader I.'nin 2008 'de yaptığı çalışmada da elde edilmiştir (Tezel A. ve ark. 2009).

2.5.1.6. Diğer Topikal Tedaviler:

Diğer topikal tedavi seçenekleri arasında topikal uygulanabilen çeşitli preparatlar mevcuttur. Topikal lidokain jel (%2) veya sprey, benzokain pastil, tetrakain ve polidokanol içeren spreylere, benzokain ve güçlü antimikrobiyal etkisi olan setilpiridinyum klorür içeren gargaralar bunlara örnektir. Tedaviye yardımcı olarak bir epitelizan olan dekspantenol kullanılabilir.

Koray M. ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, 42 minor RAS hastasının tedavisinde, topikal bir ajan olan Stomatovis® (moloha, aloa vera, d-panthenol ve vitamin A,E içerir) ve Kenacort-A orabase® (triamcinalone asetonid) oral pomad kullanımının sonuçlarını, USS değerlerini kullanarak karşılaştırmışlar. Her iki tedavi seçeneğinde de USS değerlerinin benzer şekilde azaldığı rapor edilmiştir ve Stomatovis®'in RAS semptomlarını azaltmada etkili ve güvenilir bir topikal ajan olduğu bildirilmiştir (Koray M. ve ark 2013).

Diğer bir topikal tedavi seçeneği olarak önerilen, hyben-x içeren pamuk peletlerdir. Koray M. ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada, RAS tedavisinde, hyben-x içeren pamuk peletleri ve Kenacort-A orabase® (triamcinalone asetonid) kullanımını karşılaştırmışlar ve hyben-x içeren pamuk peletlerin, triamcinalone

asetonid'e göre, lezyonun, ağrı ve boyutu üzerinde daha olumlu bir etki yarattığını bildirmişlerdir (Koray M ve ark. 2012) .

RAS'ın topikal tedavisinde L-arginine, çinko sülfat, vitamin C ve potasyum benzoat içeren Nilera Diş Duşu ® ile %0,15 benzidamin hidroklorid içeren Tantum Verde Gargara® nın etkinliği karşılaştırılmış ve Nilera Diş Duşu® nun ağrılı semptomları azalttığı ve ülser büyüklüğünü diğer gruba göre daha etkili bir şekilde küçülttüğü rapor edilmiştir (Koray M. ve ark. 2012).

Çeşitli bitki ekstreleri içeren, kan durdurucu ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi olan Ankaferd Blood Stopper® spreyn RAS üzerindeki etkisinin incelendiği ve Kenacort-A orabase® (triamcinalone asetonid) ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, Ankaferd Blood Stopper® spreyn, Kenacort-A orabase® ile benzer sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir (Ünür M ve ark. baskıda).

2.5.2. Sistemik Tedaviler

Topikal tedavinin etkisiz kaldığı ağır RAS vakalarında sistemik tedaviler uygulanmaktadır (Eisen D. ve ark. 2001). Sistemik tedaviler, prednizon, azathioprin, talidomid, beta-glukan, levamisol, kolşisin, dapson, propolis, siklosporin A, interferon- α , tümör nekrozis faktör- α ve antimetabolitler gibi immunmodulatorler arasından seçilebilir. Fakat çoğunun yan etkilerinden dolayı rutin RAS tedavisinde tavsiye edilmezler.

2.5.2.1. Prednizon-Azatioprin:

Prednizon ve azathioprine büyük ülserlerin tedavisinde faydalı olmaktadır fakat uzun süreli kullanımlarda klinik faydasından çok sistemik yan etkileri görülebilir (Eisen D. ve ark. 2001). Günde 3 veya 4 defa 40-60 mg prednizon kullanımı enflamasyonu azaltarak ağrının azalmasına yardımcı olur. Ağır vakalarda, 2 haftalık tedaviler uygulanabilir. Sistemik kortikosteroidlerin toksik etkileri uzun süreli kullanımlarını sınırlandırmaktadır (Eisen D. ve ark. 2001). Prednizon ve azatioprin kombine tedavinin uygulanması kullanılan prednizon dozunu azaltarak yan etkileri azaltmaya yardımcı olur. Fakat azatioprinin uzun süre kullanımı, trombositopeni, sekonder enfeksiyonlar, anoreksia, anemi, diare ve mide bulantısına neden olmaktadır (Natah SS. ve ark. 2004).

2.5.2.2. Talidomid:

Talidomid, vücutta hücrelerin faaliyetini kontrol eden, belli kimyasalların düzeylerini etkileyen, immün-modülatör ve immünsupresif bir ilaçtır. İlk olarak 1957 yılında avrupada sedatif bir ilaç olarak piyasaya sunulmuş fakat daha sonraki yıllarda teratojen etkisi nedeni ile popülerliğini yitirmiştir. 1980 yılında eritema nodosum leprosum hastalığının tedavisinde başarılı sonuçlar elde edildiğinde popüleritesini tekrar kazanmıştır. Talidomid, immunmodular ve antienflamatuar özelliklerinin yanında, tümör nekrotizan faktör (TNF) oluşumunu engellemektedir. TNF seviyelerini düşürerek normal mukozada immün sistem atağını azaltmaktadır. Diğer tedavi seçeneklerine cevap veremeyen şiddetli RAS vakalarında başarı ile kullanıldığı ileri sürülmektedir. Teratojenik etkilerinin yanı sıra, uyuşukluk, baş ağrısı, konstipasyon, polinöropati ve kserostomi gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır (Bonnetblanc JM. ve ark. 1996; Shashy RG. ve ark. 2000; Field EA. ve ark. 2003). Minör ve major ülserlerde günde 100-300 mg, talidomid tedavisinin 3 aylık periodda etkili olduğu bildirilmiştir (Grinspan D. ve ark. 1989). Thalidomid veya pentoksifilin kullanımı gibi TNF- α sentezlenmesini engelleyen tedavi şekilleri ile RAS'in engellenebileceği bildirilmiştir (Sun A. ve ark 2006).

2.5.2.3. Pentoksifilin:

Pentoksifilin (okspentifilin), periferel damar hastalıkları tedavisinde kullanılan antienflamatuar, immunmodulator bir ilaçtır. Uzun dönem kullanımda güvenli olan pentoksifilin, talidomid gibi TNF- α üretimini inhibe eder, aynı zamanda kolşisin gibi nötrofil fonksiyonu ve kemotaksisi inhibe eder. Dolayısıyla RAS tedavisinde alternatif bir ilaçtır (Thornhill MH. ve ark. 2007). Mide bulantısı ve kusma gibi yan etkileri olabilir fakat ilaç kesildiğinde bu etkiler ortadan kalkar (Eisen D ve ark.2001).

2.5.2.4. Levamisol:

Levamisol, makrofaj ve netrofillerin normal aktivitelerini yapmalarını sağlayan, hücrel immunitiyi zayıflatan ve interferon ve IL-2 aktivitesini arttıran bir immunmodulatordür. Yapılan çalışmalar, levamisolun RAS hastalarında, hücrel ve humoral immunité üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca serum IL-6 ve IL-8 üzerinde etkilidir (Sun A. ve ark. 2006). En belirgin yan etkileri tat almada bozukluk ve mide bulantısıdır. Bunlar dışında baş ağrısı, diare ve nezle gibi semptomlar görülebilir (Natah SS. ve ark. 2004).

2.5.2.5. Kolşisin:

Kolşisin, enflamatuvar hücrelerin fagositoz, kemotaksis ve lizozom degranulasyon özelliklerini engelleyerek ve bu hücrelerin mikrotubular proteinlerini depolimerize ederek RAS tedavisinde etki gösterdiği düşünülmektedir (Ruah CB. ve ark. 1988). Ayrıca 2001 yılında, kolşisinin, polimorfonükleer lökosit birikimi ile karakterize hastalıklarda antienflamatuvar aktivite gösterdiği ve bu özelliği sayesinde RAS hastalarının tedavisinde uzun dönem kolşisin kullanımının etkili olabileceği bildirilmiştir (Eisen D. ve ark. 2001). Fakat etki ve güvenilirliği konusunda az sayıda çalışma bulunmaktadır. Pakfetrat A. ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada RAS tedavisinde kolşisin ve prednisolonu karşılaştırmışlar ve her ikisinin de ağrı, ülser tekrarı ve ülser sayısında eşit düzeyde azalma sağladığını bildirmişlerdir. Kolşisinin, bulantı, kusma, anemi, allerjik reaksiyon gibi potansiyel yan etkilerinden dolayı prednisolon tedavisini tercih etmişlerdir (Pakfetrat A. ve ark. 2010). Kolşisin kullanımı hamilelikte kontraendikedir. Tedavi bittikten sonra da kadınlarda 3 ay erkeklerde ise 6 ay süreyle doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

2.5.2.6. Dapson:

Dapson, içerisinde 50 mg 4-4 diaminodifenil sülfon adlı maddeyi içeren ağız yolu ile alınan tablet şeklinde, sistemik kullanımlı bir ilaçtır. Aslında antibakteriyel bir ilaç olan dapsonun etki mekanizması bilinmemekle beraber dermatitis herpetiformis tedavisinde temel ilaçtır. Yan etkileri nedeni ile tedaviye genellikle düşük dozlarda (günde yarım tablet) başlanır ve düzenli kontrollerle doz arttırılarak, hastalığı kontrol altında tutan en düşük doz bulunur. (Bolotin D. ve ark. 2011).

Lizozom aktivitesini ve kemotaksisi engelleyerek, polimorfonükleer lökositlerin (PMNs) migrasyonunu engellediği düşünülmektedir. RAS tedavisinde de kullanılabilen Dapson ile ilgili yapılan az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sharquie KE. ve ark. 2002 yılında 20 Behçet sendromlu hastada yaptıkları çalışmada, dapson tedavisinin oral ülserlerin, sayısı ve süresinde azalma sağlayarak, ülser oluşma sıklığını arttırdığını bildirmişlerdir (Sharquie KE. ve ark. 2002).

Letsinger JA. ve ark. 2005 yılında 55 RAS hastasında yaptıkları çalışmada, dapson tedavisinin kolşisin ile kombine tedavi şeklinde uygulanmasının, dapson tedavisinin tek başına uygulanmasından daha etkili olduğunu bildirilmişlerdir (Lynde C. B. ve ark. 2009). Dapsonun, nötrofillerin fonksiyonunu, kemotaksis özelliğini ve

migrasyonunu engelleyerek RAS tedavisinde rol oynadığı düşünülmektedir (Lynde CB. ve ark. 2009).

Dapsonun hemolitik anemi, (kan alyuvar sayısında azalma), lökopeni (kan akyuvar sayısında azalma), periferik nöropati (kasları uyaran sinirleri etkileyerek kas güçsüzlüğüne neden olur) ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma şeklinde yan etkileri olabilmektedir. Dapson kullanan hastalarda ilk ay her hafta, daha sonraki 6 ay boyunca ayda bir ve daha sonra 6 ayda bir tam kan takibi yapılmalıdır. Dapsonun gebelikte bebek için risk yaratabileceği hayvan deneylerinde gösterilmiş olmakla birlikte insanlardaki etkisi konusunda yeterli bilgi yoktur (Bolotin D. ve ark. 2011).

2.5.2.7. Diğer Sistemik Tedaviler

Beta-glukan:

Bir immunmodülatör olan beta-glukanın, RAS tedavisinde plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde ülserlerin şiddet skorunu azalttığı bildirilmiştir (Koray M. ve ark. 2009).

Propolis

Propolis, flavonoit içeren bir gıda maddesidir. Flavonoit, vücutta üretilen veya dışarıdan gelen serbest radikallerin, oksitleyici zararlarına engel olan güçlü bir antioksidandır. Propolisin, antimikrobiyal, antikanser ve antioksidan aktivitelerde geniş biyolojik aktivitesi olduğu bildirilmiştir (Banskota AH. ve ark. 2001). Yapılan laboratuvar çalışmaları sonucunda da, propolis içinde bulunan flavonoitin, antimikrobiyal etkisi, immün sistem ve serbest radikaller üzerinde etkisi ve birçok antioksidan etkisi olduğu bildirilmiştir (Kujungiev A. ve ark. 1999; Harborne JB. ve ark. 2000; Banskota AH. ve ark. 2001; Russo A. ve ark. 2002). Propolis, çeşitli enflamatuvar ve ülseratif hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (Khayyal MT. ve ark. 2003). Oral ülserlerin tedavisinde propolis kullanımı Orta Asya'ya dayanmaktadır. Samet N. ve ark. yaptıkları çalışmada günde 500 mg propolis tedavisi uygulanan RAS hastalarının ülsersiz periodlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede artma tespit ettiklerini bildirmişlerdir (Samet N. ve ark. 2007).

2.6. ETYOLOJİ

RAS etyolojisi halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Mikrobiyal etkenler, cinsiyet, yaş, travma, hormonal değişiklikler, psikolojik faktörler, alerji, hematolojik

eksiklikler (demir, folik asit, vit.B6-vit.B12, çinko eksikliği) ve beslenme bozuklukları, sistemik hastalıklar (Behçet hastalığı, pernisiyöz anemi, siklik nötropeni), genetik faktörler, sigara kullanımı, ilaçların yan etkileri, immünolojik bozukluklar gibi birçok faktörün RAS'ın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Laskaris G. 1998 pp. 158-160; Tanyeri 2000 pp.15-35; Scully C. 2003). Yapılan çalışmalarda stres, beslenme bozuklukları, travma, hormonal değişiklikler, diyet ve immünolojik bozuklukların olayı başlatan faktörler olduğu belirlenmiştir (Jurge S. ve ark. 2006). Alerji, progesteron düzeyi ve aile hikayesi araştırılan diğer faktörlerdir (Garcia BG. ve ark. 2009).

2.6.1. Mikrobiyal Etkenler

2.6.1.1. Virüsler:

RAS etiolojisinde birçok viral faktörün rol oynadığı düşünülmüştür. Viral antijenik bir stimulusun çoğu hastada mukozanın immün aracılıklı sitotoksik yıkımında primer tetikleyici faktör olduğu belirtilmiştir. RAS'lı bireyler üzerinde yapılan birçok çalışmada bu hastalarda özellikle serum antiherpes simpleks virüs (anti-HSV), anti-varisella zoster virüs (anti-VZV) ve anti-human sitomegalovirüs (anti- HCMV) antikor seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir ancak RAS'ın etiolojisinde virüslerin rolü tam olarak kanıtlanmamıştır (Pedersen A. 1993; Jurge S. ve ark. 2006;). VZV, human herpes virüs 6 veya HCMV aftöz ülserlerin oluşumunda rol oynadığı düşünülse de yapılan biyopsilerde bu virüslerin RAS patolojisinde rolü olmadığı görülmüştür (Ghodratnama F. ve ark. 1997).

2.6.1.2. Bakteriler:

Araştırmalar özellikle Streptococcus Mitis (S.mitis) ve Streptococcus Sanguis (S.Sanguis) üzerinde yoğunlaşmıştır. Fakat, RAS'lı hastalarda streptokoklara yönelik serum antikor seviyelerinde herhangi bir artış gözlenmemiştir (Domingue GJ. ve ark. 1997). Ayrıca, yapılan çalışmalarda, RAS'ın patogeneğinde Streptococcus antijenlerine karşı herhangi bir patojenitenin rol oynadığı gösterilememiştir (Greenspan JS.ve ark. 1985). Bu sonuçlar bakterilerin RAS ile direkt bir ilişkisinin bulunmadığını ortaya koymaktadır. Etiyolojik faktör olarak üzerinde çalışılan bir diğer bakteri de Helicobacter pylori (HP)'dir. HP'nin gastrointestinal ülserlerin gelişimindeki yeri bilinmesine rağmen, tekrarlayan aftöz ülserler ile ilişkisi tartışmalıdır (Fritscher AM. ve ark., 2004; Albanidou-Farmaki E. ve ark. 2005). Yapılan bir çalışmada, RAS'lı

hastaların lezyon ve dillerinden alınan sürüntülerde %4,5 oranında HP tespit edilirken, kontrol grubunda bu oran %20 bulunmuş ve RAS ile HP arasında ilişki olmadığı düşünülmüştür (Iamaroon A. ve ark. 2003). Bunun yanında, yapılan başka bir çalışmada, minör RAS ve HP arasında bir ilişki saptanmış ve HP tedavisi gören hastalarda aftöz lezyonların anlamlı derecede azaldığı bildirilmiştir (Taş DA. ve ark. 2013). Yapılan literatür taramalarında da, RAS'ın etyolojisinde enfeksiyonu tam olarak kanıtlayan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

2.6.2. Cinsiyet:

RAS, her iki cinste de görülmekle birlikte, genellikle kadın hastaların, erkek hastalara oranla daha çok etkilendiği bildirilmiştir (Miller MF. ve ark. 1977; Akintoye SA. ve ark. 2005; Femiano F. ve ark. 2007). Yapılan çalışmalarda, prevalansı sosyo-ekonomik seviyesi yüksek olan gruplarda ve kadınlarda biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Jurge S. ve ark. 2006; Axéll T. ve ark. 1985; Femiano F. ve ark. 2007). Çocuklarda da kızlarda erkeklerden daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Field EA. ve ark. 1992).

2.6.3. Yaş:

RAS genellikle yaşamın 2. dekadında görülmekle birlikte, çocuklarda 5 yaşından önce görülebildiği ve ilerleyen yaş ile birlikte RAS görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Porter SR. ve ark. 2000). Tayland'da yapılan bir çalışmada, 70 yaşın üstündeki bireylerin sadece %0.7'sinde RAS görüldüğü bildirilmiştir (Jainkittivong A. ve ark. 2002). Vakaların %80'inde, ülserler ilk olarak 30 yaş altı bireylerde ve çocuklarda görülmektedir. İlerleyen yaşla birlikte RAS görülme sıklığı ve ülserlerin şiddeti azalmaktadır (McCullough MJ. ve ark. 2007; Ship JA. ve ark.1996; Rogers RS III 1997). Yetişkinlerde RAS başlaması veya ilerleyen yaş ile RAS görülme sıklığının artması akla, herhangi bir hematolojik eksiklik, immünolojik bozukluk veya Behçet hastalığını getirmelidir (Akintoye SA. ve ark 2005).

2.6.4. Travma:

Mukozal bariyer aftöz stomatitten korunmada önemli rol oynar. Mukoza membranı, zararlı etkenlerin ve serbest radikallerin meydana getirebileceği hasarlardan, yüzey koruma yöntemleri ve immün sistem ile korunmaktadır. İnsan vücudunda, mukoza bariyerini bu serbest radikallerden korunmaya yarayan, antioksidan vitaminler,

vit A, beta-karoten, B vit kompleksi, vit C, E, selenyum minerali, supeoksitdismutaz enzimi, glutasyon peroksidaz enzimi, reduktaz, katalaz gibi etkenler mevcuttur. (Yunus S. ve ark. 2005). Yapılan bir çalışmada, RAS hastalarının mukozasında, artmış oksidatif stress ve azalmış antioksidan savunma görüldüğü ve dolayısıyla bu hastalarda travma sonucu RAS meydana gelebildiği bildirilmiştir (Cimen MYB. ve ark. 2003).

Genetik olarak RAS oluşumuna yatkın bireylerde; sert gıda tüketimi, sert diş fırçalama, dental aygıtlar, dudak veya yanak ısırma gibi travmaların ülserleri başlatabileceği bildirilmiştir (Jurge S. ve ark. 2006; Wray D. ve ark. 1981). Bunun yanında sigara kullananlarda, nikotinin etkisiyle mukozanın kalınlaşması sonucu travma nedeni ile oluşan RAS'ların görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Atkin PA.ve ark. 2002).

2.6.5. Hormonal Değişiklikler:

Östrojen ve progesteron seviyelerinin RAS için etiyolojik bir faktör olabileceğini gösteren çalışmalar (Ünür ve Doğan-Onur 2003 pp.47-53; Jurge S. ve ark. 2006) olmasının yanında RAS ve menstrual siklus arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da vardır (Scully C. ve ark. 2002; Shashy RG. ve ark 2000; McCartan BE. ve ark. 1992). Oral kontraseptif kullanan hastalarda ve hamile hastalarda aftöz lezyonlarda remisyon olduğu bulunmuş fakat doğumdan sonra ülserlerin tekrar alevlendiği bildirilmiştir. RAS ve menopoza arasında herhangi bir ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır (Field EA. ve ark. 2003; Natah SS. ve ark. 2004). Hormonel faktörler konusunda kesin bir delil yoktur.

2.6.6. Psikolojik Faktörler:

RAS oluşma sıklığı stresle artabilmektedir. Stresin, RAS oluşumunda etkisi olduğu fakat ülserlerin ağızda kalma sürelerini etkilemediği bildirilmiştir (Keenan AV. ve ark. 2013). Bunun yanında yapılan birçok çalışma, stres ve anksiyetenin RAS'ın etyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Zadik Y. ve ark. 2012; Handa R. ve ark. 2012; Huling LB. ve ark. 2012). Stres ve anksiyetenin, RAS lezyonlarının başlamasında ve tekrarlamasında önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (Koray M. 2008).

Koray M., aktif dönemdeki RAS lezyonlarının, yemek yemeyi, konuşmayı zorlaştıran ağrısı nedeniyle hastaların yaşam kalitelerinin düşük, anksiyetelerinin de yükselmiş olduğunu bildirmiştir. RAS tedavisinde klasik tedavi seçeneklerine ek olarak

psikolojik tedavinin de gözönünde bulundurulması gerektiğini önermiştir (Koray M. 2008).

2.6.7. Allerji:

Bazı yiyecekler (sert, asidik, tuzlu veya baharatlı, çikolata, kahve, alkollü içecekler, fıstık, tahıl, glutenli buğday unu gibi bazı yiyecekler), bazı hastalarda RAS oluşumundan ve iyileşme süresinin uzamasından sorumlu olabileceği bildirilmiştir (Nolan A ve ark.1991; Scully C. ve ark. 2003). Yapılan bir çalışmada, RAS hastalarının %35 ile %50'sinde belirli bir yiyeceğe veya başka bir ajana allerji saptanmış. Bu hastalara etken maddenin engellendiği bir diyet uygulanarak, hastaların %25 ile %75'inde süre gelen persiste ülserlerin iyileştiği ve ortadan kalktığı bildirilmiştir (Gönül M. ve ark. 2007).

Bazı ağız bakım ürünleri veya diş macunlarının içinde bulunan sodyum lauril sülfatın (SLS) ağız mukozasında RAS benzeri lezyonlara sebep olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada SLS ve cocoamidopropyl betaine (CAPB) kullanan RAS hastaları karşılaştırılmış ve SLS kullanan hastalarda ülser oluşma sıklığının daha fazla olduğu dolayısıyla RAS hastalarında SLS içermeyen diş macunu kullanımı önerilmiştir (Herlofson BB. ve ark. 1996).

2.6.8. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları:

Hastalarda, demir, folik asit ve B1, B2, B6,B12 vitamin eksikliği görülme sıklığı ve RAS etyolojisindeki rolleri kesin bir tanıya ulaşmış olmasa da bunların RAS etyolojisinde önemli rol oynadıkları yapılan çeşitli çalışmalarla ileri sürülmüştür (Piskin S. ve ark. 2002; Compilato D. ve ark 2009; Lopez-Jornet P. ve ark 2014). RAS şikayeti bulunan hastaların, sağlıklı bireylere göre özellikle vitamin B12 ve folik asit açısından yoksun bir diyet uyguladıklarını gösteren birçok çalışma vardır (Burgan SZ. ve ark. 2006; Jurge S. ve ark. 2006; Kozlak ST. ve ark. 2010). Compilato D. ve ark 2009'da yaptıkları çalışma sonucunda, RAS hastalarında beslenme bozukluğu ve sistemik hastalıkların ayırıcı tanısı için, hematolojik değerlendirme, demir, folikasit ve Vit B12 incelemelerinin rutin olarak yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (Compilato D. ve ark 2009). Bunun yanında, Koray, M. ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada, farklı hematolojik eksiklikleri olan 58 RAS hastasını incelemişler ve bu hastalardan yalnızca 3 tanesinde aktif RAS'a rastlamışlardır. 58 RAS hastasından sadece 19'u, son 1 yıl içinde RAS şikayeti yaşadıklarını belirtmişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda yazarlar

hematolojik eksikliklerin RAS etyolojisinde ileri derecede etkin bir rolü olmayabileceğini belirtmişlerdir.

2.6.9. Sistemik Hastalıklar:

Bazı sistemik hastalıklarda, hastalığın vücudun çeşitli bölgelerinde görülen semptomlarına ek olarak erken tanıya yardımcı olan, ağız mukozasının RAS benzeri oral ülserasyonları görülebilmektedir. Bu hastalıklar şunlardır;

2.6.9.1. Ülseratif Hastalıklar:

Behçet hastalığı (BH) ve Magic sendromunda RAS'a benzer ağız içi lezyonlar görülebilir.

Klinik olarak tekrarlayan ağızda, genital bölgede ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumları ile seyreden geniş dağılımlı bir vaskülitir (Mumcu G. ve ark. 2013; Özbalkan Z. ve ark. 2006). Enflamatuar ve multi-sistemik bir hastalık olan BH'nin, enfeksiyöz ajanlar, genetik faktörler, hormonal ve immün sistem yetersizlikleri gibi etyolojik faktörleri bildirilmiştir (Mumcu G. ve ark. 2012). Dokularda fazla miktarda nötrofil birikimi ile kemotaktik aktivite, lizozomal enzim salınımı ve oksijen radikallerinin üretiminde artış meydana gelir. Bunun sonucu olarak da doku hasarı gerçekleşir (Mumcu G. ve ark. 2012). Genellikle hastalığın en erken bulgusu ağız içi ülserlerdir (Özbalkan Z. ve ark. 2006). Ağız içi ülserler, hastaların %80'inde minör ülserler şeklindedir (Scully C. ve ark. 2003). Tekrarlayan ağız içi ülserler hastaların %90'ında görülür. Hematolojik belirtilerden düşük serum ferritin görülebilir. BH ile bağlantılı anomalilerle ilgili çalışmalar RAS'lı hastalarda belirtilmiş bulguları da kapsar. BH ve RAS'ın immün yanıtının, benzer hastalığın belirtileri olduğuna inanılır (Tanyeri H. 2000 pp.30).

Magic sendromu, behçet hastalığının bir türüdür ve oral-genital ülserler, kıkırdak inflamasyonu gibi Behçet hastalığı bulgularının tekrarlayıcı polikondritle birlikteliğini tanımlar (Nq CS. ve ark. 2007).

2.6.9.2. Enflamatuar Bağırsak Hastalıkları

RAS ile ilişkili enflamatuar bağırsak hastalıkları; crohn hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı gibi hastalıkları içerir.

Crohn Hastalığı:

Crohn hastalığında dudakta, bukkal mukozada ve gingivada derin fissürlü ülserler görülür. Bu hastalarında yapılan klinik muayenede ağız mukozasında sıklıkla RAS benzeri ağız içi lezyonlar görülür (Jacqueline WM. ve ark. 2012).

Ülseratif kolit:

Etyolojisi bilinmeyen genellikle genç yetişkinlik döneminde başlayan kolon mukozası ve submukozadaki inflamatuvar değişikliklerin yaygın ülserlere neden olduğu bir hastalıktır. Hastalıkta % 20 oranında aftöz lezyonlar görülmektedir (Tanyeri H. 2000 pp.38-39).

Çölyak Hastalığı:

İnce bağırsağa hasar veren yiyeceklerin alımı ile besin emilimini bozan sindirim sistemi hastalığıdır. Klinik tanısında; RAS, angular şelitis, and atrofik dil önemli yer tutar. Çölyak hastalığının ilk belirtisi ağızda görülen lezyonlar olabilir (Eduardo GF. ve ark. 2011). Hastaların % 25'inde rekürrent aftöz lezyonlar vardır. Glutenden eksik diyet ile beslenilir ise ülserler elimine edilir (Tanyeri H. 2000 pp.37).

2.6.9.3. Periyodik Ateş, Aft, Farenjit, Adenit Sendromu (PFAPA sendromu)

RAS'ların 5 yaşından önce başladığı durumlarda PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) akla gelmelidir (Pinto A. ve ark. 2006). RAS'lı çocuklarda arasıra görülen bir sendromdur ve nadirdir (Scully ve ark. 2003).

2.6.9.4. Reiter Sendromu:

Reiter Sendromu (RS), üretrit, artrit ve konjunktivitten oluşan bir triaddir. Ağız mukozasında aftöz lezyonlar sıklıkla görülmektedir (Jurge S. ve ark. 2006). Etyolojisi bilinmeyen reiter sendromunda deri ve müköz membran lezyonları yaygındır. Eritamatöz maküller bırakarak ülserleşen gri ve kırmızı papüller ve yüzeysel ülserler RS'li hastaların ağızlarında görülebilmektedir (Tanyeri H. 2000 pp.33).

2.6.9.5. Siklik nütropeni:

Siklik nütropeni her iki cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, vakaların %25'inde genetik görülür. Hastaların periferik kan nötrofil sayısında düzenli siklik dalgalanmalar görülmekte, bu dalgalanma genellikle 21 günde bir olmakla birlikte 14-35 gün arasında değişmektedir. Nötropenik dalgalanma döneminde ciddi nütropeni (<200 /mm³)

görülmektedir (Kılıçbay F. ve ark. 2004). Ağız içi lezyonlar, etrafı eritematoz halka ile çevrili beyazımsı membranı olan ağrılı ülserlerdir (Jurge S. ve ark. 2006).

2.6.10. Genetik faktörler:

RAS etyolojisinde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. RAS ve HLA antijeninin (Human Lökosit Antijen) ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır (Jaber L. ve ark. 2001; Slebioda Z. ve ark. 2013; Jurge S. ve ark. 2006). Yapılan bir çalışmada RAS hastalarının % 42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında RAS hikayesi olduğu bildirilmiştir. Hastaların genellikle %90'ında anne ve babada RAS hikayesi bulunurken sadece %20'sinde ailede RAS hikayesi bulunmamaktadır (Femiano F. ve ark. 2007). Ailede RAS hikayesi bulunan hastalarda ülserlerin erken yaşta ve daha ağır şekilde seyrettiği bildirilmiştir (Woo SB. ve ark. 1996). Miller MF. ve ark. 1977 yılında yaptıkları çalışmada çift yumurta ikizleri ile tek yumurta ikizlerini incelemişler ve sonuçlarının RAS etyolojisinde genetik faktörün rolü hipotezini desteklediğini bildirmişlerdir (Miller MF. ve ark 1977). Ayrıca 1980 yılında yaptıkları bir bakışa çalışmada da, anne babasından yalnızca birinde veya her ikisinde RAS hikayesi bulunması veya hiçbirinde RAS hikayesi bulunmaması, çocuklarda RAS görülme olasılığını etkilediğini bildirmişlerdir (Miller MF. ve ark. 1980).

2.6.11. Sigara İçimi:

Sigara içen bireylerde RAS görülme oranının içmeyen bireylere kıyasla daha az olduğu bildirilmiştir. (Hidalgo FR. ve ark 2004.). Sigarayı bırakan hastalarda RAS görülme sıklığının arttığı, tekrar sigara kullanımına başlayan hastalarda RAS görülme sıklığının azaldığı bildirilmiştir (Ussher M. ve ark. 2003; Sawair FA. 2010).

Keratinize bölgeler yerine non-keratinize bölgelerde RAS görülmesinin ve sigara içenlerde daha az görülmesinin belirli bir açıklaması olmamasına karşın, keratin tabakanın, antijenlerin bölgeye girmesini engelleyerek RAS oluşumunu engellediği, aynı şekilde sigara içimine bağlı olarak ağız mukozasında keratinizasyonun artmasının, sigara kullanan bireylerde RAS'ın daha az görülmesinin bir nedeni olabileceği ileri sürülmüştür. Buna ek olarak nikotin ve metabolitlerinin, tümör nekrotizan faktör- α , interlökin-1 ve 6 enflamasyon sitokinlerinin azalmasına ve antiinflamatuvar sitokin interlökin-10'un artışına neden olabileceği bildirilmiştir (Subramanyam RV. ve ark. 2011; Atkin PA. ve ark. 2002).

2.6.12. İlaçların Yan Etkileri:

Sistemik olarak kullanılan ilaçların RAS etyolojisindeki olası rolünü destekleyen literatürler mevcuttur (Natah SS. ve ark. 2004; Atılganoglu U. ve ark. 2006; Lynde CB. ve ark. 2009). Kalp hastalarının kullandığı potasyum kanal blokeri kardiyak bir ilaç olan nikorandil kullanımına bağlı RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir (Natah SS. ve ark. 2004). Aftöz ülserler ve beta blokerler arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (Boulinguez S. ve ark. 2000). Literatürde yapılan bir çalışmada, klinik olarak RAS görüntüsü veren ve RAS teşhisinde yardımcı olabilecek ilaçlar listelenmiştir, bunlar; captopril, nicorandil, niflumic acid, phenindione, phenobarbital, piroxicam, sodium hypochloride'dir (Boulinguez S. ve ark. 2000; Natah SS. ve ark. 2004). Bu ilaçlar dışında NSAİ (nonsteroid antiinflamatuvar) ilaçlar, antibiyotikler, antikoagülanlar, antiepileptikler, asetil salisitik asit, immunosupresifler ve interferon ile ilişkili RAS olgu bildirimleri mevcuttur (Natah SS. ve ark. 2004; Atılganoglu U. ve ark. 2006). Anamnezde etyolojide rol oynayabilecek aralıklı veya uzun süre kullanılan sistemik ilaçların dikkatlice sorgulanması RAS teşhis ve tedavisinde önemli rol oynar. Sorumlu ilaçların kesilmesi ilaca bağlı gelişen RAS lezyonlarının iyileşmesinde fayda sağlayabilir (Natah SS. ve ark. 2004).

2.6.13. İmmünolojik bozukluklar:

İmmün sistemin RAS etyolojisinde önemli rol oynadığı ve RAS'lı hastaların hücrel immunitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir (Boras V. ve ark. 2006). RAS oluşumunda, mononükleer (lenfositik) hücreler epitel içine göçe başlar ve böylece ödem gelişir. Bu safhadan sonra ağrı ve hücre infiltrasyonuna bağlı vaskülit ile birlikte papüller şişlik meydana gelir. Bu ağrılı papül daha sonra ülser şeklini alır ve ülser, nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinin infiltre olduğu fibröz membran ile kaplanır. Son olarak epitel rejenerasyonu ve ülserin kaplanması ile iyileşme meydana gelir (Jurge S. ve ark. 2006).

RAS immünpatogenezinde, T-hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-a) ve lökositlerin rol aldığı düşünülmektedir (Natah SS. ve ark. 2000). Bir enflamatuvar mediatörü olan TNF-a, endotel hücrelerine bağlanarak ve nötrofiller üzerinde kemotaksis etkisi göstererek enflamasyonu başlatır. (Natah SS. ve ark. 2000). Yapılan çalışmalarda, lenfositler ve lökositler tarafından üretilen TNF-a'nın epitel hücreleri üzerine ileri derecede sitotoksik etkisi olduğu bildirilmiştir (Dolby AE. 1969; Taylor LJ.

ve ark. 1992). Benzer bir sonuç Thomas DW. ve ark. 1988 yılında yaptıkları çalışmada bildirilmiştir. Sitotoksik etkinin, alttaki bağdokusuna kadar ilerleyebileceğini bildirmişlerdir (Thomas DW. ve ark. 1988).

RAS'lı hastaların periferik kanlarında artmış CD8 ve azalmış CD4 seviyelerine rastlanır. İmmun sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major RAS'lara benzeyen ülserler oluşma eğilimindedir. Major tip RAS hastalarında CD4/CD8 oranı, minor RAS hastalarına oranla daha az bulunmuştur (Savage NW. ve ark. 1988). Oral lezyon bulunan hastalarda artmış TNF- α bulunduğu gözlenmiştir. TNF- α , başlıca enflamatuar mediator hücrelerinden biridir ve nötrofillerin endotelial adezyonu ve kemotaktik faktörlerine etki ederek enflamatuar reaksiyonu başlatır. RAS hastalarında lokal TNF- α üretimi, travmatik ülserli hastalardaki TNF- α üretimine göre daha yüksektir. Ayrıca RAS hastalarında stimüle edilmemiş lökositlerden salınan TNF- α miktarı sağlıklı kontrol grubuna oranla, daha fazladır (Sun A. ve ark 2006). Yapılan çalışmalar, thalidomid veya pentoksifilin kullanımı gibi TNF- α sentezlenmesini engelleyen tedavi şekilleri ile RAS'in engellenebileceğini bildirmiştir (Sun A. ve ark 2006). IL-2, IL-6 ve IL-10 gibi sitokinlerin de, RAS patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. RAS hastalarında, lezyon bölgesindeki mukozada, artmış IL-2 ve TNF- α , ve azalmış IL-10 olduğu rapor edilmiştir. IL-10 genellikle iyileşme safhasında epitel proliferasyonunu tetiklemektedir. RAS hastalarında düşük seviyede IL-10 bulunmasının, epitelizasyon süresini ve dolayısıyla iyileşme süresini uzattığı düşünülmektedir (Bazrafshani MR. ve ark. 2003; Femiano F ve ark 2007). Aktif RAS hastalarında yüksek derecede plazma IL-2 gözlendiği bildirilmiştir (Sun A. ve ark. 2000). Genetik olarak spesifik Human Lökosit Antijenlerinin (HLA) RAS'lı hastalarda tespit edildiği çalışmalarla ortaya konmuştur. RAS'lı hastalarda HLA-DR-7 antijeninde artma saptanmıştır. HLA-B-51 ve HLA-CW7'nin RAS'lı hastalarda anlamlı şekilde arttığı açıklanmıştır. HLA-B51'in Behçet sendromlu hastalarda kesin olarak görüldüğü bilinmekle beraber bu hastalıkta HLA-B51'in görülme yüzdesi %95 oranındadır. RAS ile HLA arasındaki ilişkiler birçok araştırmacı tarafından incelenmiş RAS ile HLA B12 arasında da bir ilişki bulunmuştur (Tanyeri H. 2000 p.p:18-19)

RAS'lı hastalarda ayrıca, immunoglobulin (Ig) seviyeleri de araştırılmış ve bunlardan elde edilen sonuçlar RAS'ın humoral immunityle de ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür (Caglayan F. ve ark. 2009). Farklı RAS gruplarında, serum immunoglobulin seviyelerinde (IgA, IgG, IgD and IgE) artış gözlendiği çeşitli

çalışmalarda bildirilmiştir (Scully C. ve ark. 1983). Jurge S. ve ark. 2006 da yaptıkları çalışmada, RAS'ın lokal humoral immunityle ilişkisi olması halinde, xerostomi hastalarında RAS benzeri lezyonların görülmesi gerektiğini fakat görülmediğini bildirmişlerdir (Jurge S. ve ark. 2006).

2.7. İmmün Sistem:

İmmunite, genel anlamda hastalık yapıcı mikroorganizmalara ve yabancı maddelere karşı vücudun genel ve özel tüm savunma sistemleri ile karşı koyması olarak tanımlanabilir (Erganis O. 2003. pp.143). İmmün yanıt veya bağışık yanıt ise konak organizmanın kendisine yabancı maddeleri tanıma ve yanıt verme özelliğidir. Bağışık yanıtın ikinci bir özelliği bu sistemin yanıtında bir belleğin varlığıdır. Yani bu sistem ilk defa tanıyıp yanıt verdiği yabancı madde ile ikinci defa temasa geçtiğinde daha kuvvetli yanıt vermektedir (Tanyeri H. 2000 pp: 3).

Genel olarak bağışıklık 4 önemli aşamada gerçekleşmektedir;

1. Yabancı olanın algılanması ve tanınması.
2. Ajana yönelik yanıtta önemli rol oynayacak aktif moleküllerin yapımı veya zaten hazır olanların aktive edilmesi.
3. Etkin hücrelerin (nötrofil, ezinofil, monosit, makrofaj) kemotaksis ile ajanın bulunduğu yerde toplanmaları.
4. Ajanın fagositoz, sitoliz, hücresel toksisite gibi mekanizmalar ile yok edilmesi

Bir canlıdaki bağışıklık temel olarak 2'ye ayrılarak incelenebilir (Erganis O. 2003. pp.143).

1- Doğal Bağışıklık

2- Kazanılmış Bağışıklık

2.7.1. Doğal Bağışıklık:

Bireyin yapısı ve kalıtsal karakterleri ile ilgili olarak vücuda giren tüm yabancı maddelere, tüm imkanları ile karşı koyması doğal bağışıklık kapsamına girer (Erganis O. 2003 pp.143-147). Doğal bağışıklıkta, mikroorganizmalara karşı özel olarak geliştirilmiş ve hafızaya kaydedilmiş bir bilgi yoktur (Tevfik C. pp. 746) . Doğal bağışıklık, nonspesifik bağışıklık, yapısal direnç de denilen bu savunma hattı, canlının

genetik, anatomik (deri, tüy, mikroflora vs), hücresel (makrofajlar, nötrofiller) ve sıvısal (komplement, interferonlar, mukozal salgı ve sıvılar, inflamatuvar\ yangısal reaksiyonlar) yapısı ile ilgili savunma sistemlerinden oluşur. Hemen hemen her tür yabancı maddeye karşı ilk verilen tepki doğal bağışıklık ile ilgilidir. Doğal bağışıklık sisteminin başaramadığı veya yetmediği olaylara kazanılmış bağışıklık sistemi yardım ederek vücudu yabancı etkenlerden korumaya çalışırlar (Erganis O. 2003 pp.143-147; Tanyeri H. 2000 pp.15-35).

Doğal Bağışıklıkta Etkili Sıvısal Faktörler

A. İnterferonlar (INF):

İnterferonlar, mikroorganizma ile enfekte olmuş hücreler (lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar vs) tarafından sentezlenen, düşük moleküler ağırlıklı glikoprotein yapısında maddeler olup, enfekte olmamış hücrelerin uyarılarak tedbir almalarını, uyarılmalarını hatta bu hücrelerin enfeksiyona direnmelerini sağlar. Alfa, beta, gama olmak üzere 3 çeşidi vardır. INF- α ve INF- β 'nin etkileri dolaylı olup, diğer hücelere bağlanarak antiviral etkili maddeler sentezlettirerek görev yaparlar. Birçok etkene karşı immün sistemi stimule ederek immunmodulator aktivite gösterirler (Erganis O. 2003 pp.143-147).

B. Kompleman Sistemi:

Kompleman sistemi, insan ve hayvanların kan serumlarında doğal olarak bulunan 20 kadar protein yapısında alt komponentten oluşun bir sistemdir. İmmunite için mutlak olması gereken bu sistem Klasik Aktivasyon ve Alternatif Aktivasyon olarak 2 şekilde uyarılarak aktifleşir (Erganis O. 2003 pp.143-147).

C. Lizozim:

Muraminidaz olarak da bilinen bu enzim, tüm vücut sekresyonlarında (gözyaşı, tükürük vs.) ve makrofaj hücrelerinde bulunur (Erganis O. 2003 pp.143-147).

D. Laktoferrin:

Sütte yoğun olarak bulunan laktoferrin patojen bakterilerin beslenmesi sırasında ortamdaki demiri bağlayarak üremelerine engel olarak etki ederler (Erganis O. 2003 pp.143-147).

2.7.2. Kazanılmış Bağışıklık:

Özgül ya da edinsel bağışıklık olarak da bilinen bu bağışıklık mekanizmasının en önemli özelliği kendine yabancı olan maddeyi ayırt edebilmesidir. İkinci bir özelliği ise bir bellek varlığıdır (Tanyeri H. 2000 pp.15-35). Yani bu sistem ilk defa tanıyıp yanıt verdiği yabancı madde ile ikinci defa temas geçtiğinde daha kuvvetli yanıt vermektedir. Doğal savunma hattını geçen etkenlere karşı spesifik reaksiyonlar oluşturarak alt etme özelliklerine sahip olan kazanılmış bağışıklık sistemi devreye girer. Bu sistem lenfositler (B ve T lenfositler) ve bunların etkene özgü ürettikleri maddelerden (antikorlar, lenfokinler) ibarettir.

Bağışık yanıt çeşitleri 2 başlık altında incelenebilir (Erganis O. 2003 pp.145-147);

1. Aktif Kazanılmış Bağışıklık:

Hastalık etkeninin doğrudan vücuda lanması ile yani doğal olarak enfeksiyonu geçirerek veya zararsız hale getirilmiş etkeni, toksinini veya etkenin zararsız ünitelerinin vücuda verilmesi ile elde edilir (Tevfik C. pp. 746; Yüçetaş Ş. 2005; pp. 352).

2'ye ayrılır: Hümorale (Sıvısal) bağışıklık ve Sellüler (Hücresele) bağışıklık.

A. Sıvısal (Hümorale) bağışık yanıt:

Hümorale cevapta rol oynayan elemanlar B lenfositlerdir. İntrauterin hayatta karaciğerde bulunan ve daha sonra kemik iliğine göç ederek oraya yerleşen B lenfositleri antijenle karşılaştıkları zaman plazma hücrelerine dönüşüm yaparlar ve immünglobulinler (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) salgırlar (Yüçetaş Ş. 2005. pp. 352). Mikroorganizmalarla aktif bir uyarım sonucunda B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesi ve immünglobulinler sentezlenmesi ile enfeksiyonun durdurulması ve mikroorganizmaların atılması ile ilgili kısmı kapsayan bağışıklıktır (Erganis O. 2003 pp.143-147).

B. Sellüler (Hücresele) bağışık yanıt:

Antikorların etkin olmadığı sadece T lenfositlerin rol oynadığı bir yanıt çeşididir. Kan ve lenf yolu ile lenf düğümlerine ve dalağa taşınırlar. Bu sırada hücreler onları karakterize eden ve glikoprotein yapısında olan yüzey antijenleri kazanırlar. Bu markırlar CD olarak isimlendirilir (Yüçetaş Ş. 2005. pp. 352). Periferik kandaki T hücrelerinin üçte ikisi CD4, üçte biri ise CD8 yüzey markırı taşırlar (Yüçetaş Ş. 2005.

pp. 352). Yardımcı (hepler) hücreler B ve T lenfositlerine antijene uygun cevap hazırlamak için yardım eden hücrelerdir. CD4 olarak bilinirler (Yücetaş Ş. 2005. pp. 352). Yardımcı T lenfositleri karşılaştığı antijenleri, duruma göre B lenfositlerine, sitotoksik T (CD8,T8) lenfositlerine, makrofajlara, Killer (K) ve Natural Killer (NK) hücrelerine dağıtarak işlevlerini sağlarlar.

2. Pasif Kazanılmış Bağışıklık:

Bu tür bağışıklık genellikle başka birey veya canlılarda bulunan veya hazırlanan antikorların veya hücrelerin, normal veya hasta kişilere verilmesi ile veya geçmesi ile elde edilir (Tevfik C. pp. 746). Pasif bağışıklık anneden plasenta veya süt ile alınan antikorlarla, hücrelerle olabildiği gibi tetanoz ve kuduz antiserumları, yılan, akrep antitoksinleri ile Rh uyumsuzluğu sonucu düşüklere önlemek için uygulanan anti-D antiserumları gibi durumlarda bizzat tedavi için enjeksiyonla da (yapay olarak) kazanılabilir (Erganis O. 2003 pp.147).

İmmünolojik tolerans:

İmmünolojik tolerans antijene özgü bir yanıtızsızlık durumudur. Antijen özelliğindeki maddeden çok az veya çok fazla miktarda enjekte edilirse Hiçbir bağışık yanıt alınmaz (Tanyeri H. 2000 pp:5).

2.7.3. İmmün sistem hücreleri:

Lökositler her tür immün yanıtta en önemli görevi üstlenirken, dokulardaki diğer hücreler de T lenfositler ve makrofajlar tarafından açığa çıkan sitokinlere cevapta ve lenfositlere sinyal iletmede rol oynarlar . Lenfosit ve fagositler immün sistemi oluşturan iki büyük hücre grubudur (Tevfik C. pp. 746).

Lökositler								
Lenfositler			Fagositler			Yardımcı Hücreler		
B Lenfosit	T Lenfosit	Büyük Granüler Lenfosit	Mono-nükleer fagosit	Nötrofil	Eozinofil	Bazofil	Mast hücresi	Trombosit

- Lenfositler
- Monositler ve makrofajlar
- Fagositler
- Doğal öldürücü hücreler (Natural Killers)
- Sitokinler
- Histokompatibilite genleri (HLA)

2.7.3.1. Lenfositler:

İmmün cevabın oluşmasında temel hücre olan lenfositler, fonksiyonlarını diğer yardımcı kan hücreleri ile (makrofaj, granulosit) etkileşerek yerine getirirler. Normal yetişkin bir kişide 10^{12} lenfosit bulunur. Vücut immunitesindeki esas görevleri, dışarıdan gelen her çeşit yabancı organizma, protein, kimyasal maddeleri tanımak onlara karşı savunma sistemleri geliştirmek ve aynı zamanda organizmanın kendi yapı taşı olan hücrelerin malign değişim ve otoimmün hastalıklar sonucu değişen yapılarını da tanımaktır (Güven O. 1995 pp.15-22). Lenfositler patojenleri spesifik olarak tanıyıp, kazanılmış immün cevapları başlatırlar (Tevfik C. pp. 746).

Fonksiyonları açısından B ve T-Lenfositler olmak üzere iki gruba ayrılır (Güven O. 1995 pp.15-22).

A. T Lenfositler:

T hücreleri hücreSEL immüniteden sorumlu olup virüslere, mantarlara karşı primer müdafayı sağlarlar. Doku rejeksiyonunda aktif olan bu hücreler kanda dolaşan periferik lenfositlerin % 60-70 kadarını oluştururlar. Doku ve tümör hücrelerini yıkmak için sitotoksik arabulucu olarak ve fagositik makrofajları bakteriyel enfeksiyon yerine çekmek için göç inhibisyonu faktörü olarak görev yaparlar (Güven O. 1995 pp.15-22; Tanyeri H. 2000 pp.15-35). Farklı fonksiyonlara sahip çeşitli T hücreleri, genel olarak yardımcı ve sitotoksik olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Bir grup T lenfosit mononükleer fagositlerle ilişkiye girerek, intrasellüler patojenlerin parçalanmasına yardımcı olur ki bunlara tip 1 T helper adı verilir. Diğer grup ise B hücrelerini etkileyerek, onların bölünmelerine ve farklılaşmalarına ve antikor yapmalarına yardım ederler ki bunlar da tip 2 T helper hücrelerdir (Tevfik C. pp. 746). T lenfosit abnormalitesi olan hastalar B lenfosit abnormalitesi olan hastalara oranla daha çok ağız hastalığına sahip olurlar. Çünkü T lenfosit abnormalitesi B lenfosit abnormalitelerinde görülen bakteriyel enfeksiyonlardan daha çok ağız mukozasında görülen kronik

kandidiazis ve viral enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Güven O. 1995 pp.15-22; Tanyeri H. 2000 pp.15-35).

B. B Lenfositler:

B lenfositleri özel bir antijene karşı özel bir antikor (immünglobulin) sentezlemek üzere programlanmışlardır (Tevfik C. pp. 746). Antijen stimülasyonunda B lenfositleri immünglobulinleri salgılayan plazma hücrelerini meydana getirirler. Bunlar aynı zamanda humöral immüniteden sorumludur. IgG, IgA, IgM, IgD, IgE olmak üzere 5 farklı serum immünglobulin bulunmaktadır. IgG normal insanda en yüksek oranda bulunmaktadır ve immünglobulinlerin, antibakteriyel, antiprotozoal ve antitoksik aktivitelerinin büyük çoğunluğu bu grup içindedir. IgG damar içi ve dışı bölgelere yayılmış olarak bulunur ve ikincil antikor yanıtında temel olan ve asıl karşılaşmada hatırlamayı sağlayan immünglobulindir. Antijenle ilk karşılaşmada yapılan immünglobulin IgM'dir. IgE serumda çok az miktarda bulunmaktadır. Daha çok bazofil ve mast hücrelerinin yüzeyinde bulunur. IgD tüm immünglobulinlerin %1'inden azını oluşturur ve antijenle uyarılmış B lenfositlerinin farklılaşmaya yönelmesinde rolü vardır. IgA Ig'lerin %15-20'sini oluşturur. Sekteruar IgA yüzeylerin enfeksiyonda korunmasında en önemli immün mekanizmalardan biridir (Tanyeri H. 2000 pp.15-35; Güven O. 1995 pp.15-22).

2.7.3.2. Fagositler:

Fagositler monosit/makrofaj (mononükleer fagositler) ve polimorfonükleer granüosit olmak üzere iki ana hücre grubundan oluşur. Nötrofiller polimorfonükleer nötrofiller (PMN) olarak da adlandırılmaktadır (Tevfik C. pp.746).

2.7.3.3. Nötrofiller:

Nötrofiller fagositöz için çok önemli hücrelerdir (Yücetaş Ş. 2005. pp. 352). Nötrofiller kan lökositlerinin önemli bir kısmını oluştururlar. Dolaşan granüositlerin %95'inden fazlasını oluştururlar. Monosit gibi dokulara ve özellikle enflamasyon bölgelerine göç ederler. Nötrofillerin baskın rolü fagositözdür ve akut enflamasyonda mikroorganizmalara karşı korunmada önemli bir rol oynarlar (Tevfik C. pp. 746).

2.7.3.4. Monositler ve Makrofajlar:

Monositler, kemik iliğinde üretilip kana geçerler. Kana geçen monositler henüz tam olgunlaşmamıştır. Burdan dokulara geçerler. Dokulara geçen monositlere makrofaj

adı verilir (Yücetaş Ş. 2005. pp. 352). Makrofajların, çeşitli stimuluslar ile aktive oldukları zaman, interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) araşidonik asit metabolitleri, interferon, koloni stimüle edici faktör, reaktif oksijen metabolitleri, kompleman komponentleri, lökotrienler gibi çeşitli maddeler sentezledikleri gösterilmiştir. Bu özellikleri ile monosit ve daha etkin olan makrofajlar, bakteri, parazit ve fungusları, immün kompleksleri ve yabancı maddeleri fagosite ederler. İmmün regulasyonda antijenik uyarıyı, antijen sunan madde olarak T hücrelerine sunarak immün cevabın oluşmasına katkıda bulunurlar (Tanyeri H. 2000 pp:9). Yabancı proteinleri, ölü ve hastalıklı dokuları ortadan kaldırır, ayrıca antijen ile karşılaşan hücrelerdir ve onu işleyerek immün yetenekli T hücrelerine sunar (Yücetaş Ş. 2005. pp. 352).

2.7.3.5. Doğal öldürücü hücreler (Natural killers):

Doğal öldürücü hücreler T ve B hücrelerden biraz daha büyüktür. Geçmişte bunlar non-T, non-B hücreler, null hücreler olarak isimlendirilmişlerdir. Bu lenfositlerin çeşitli tümör hücrelerini, virüs ile enfekte hücreleri ve bazı normal hücreleri önceden sansitizasyona gerek kalmadan eritme yetenekleri olduğundan doğal öldürücü hücreler olarak isimlendirilirler (Tanyeri H. 2000 pp:9). NK hücrelerinin aktivasyonu interferon ve IL-2 ile artmaktadır (Yücetaş Ş. 2005. pp. 352).

2.7.3.6. Sitokinler:

Doğal ve adaptif immünitede rol alan ve hücrelerin immün fonksiyonlarını sağlayan proteinlerdir.

Sitokinler 4 ana grup altında toplanmaktadır:

- Doğal immüniteyi sağlayan sitokinler IL-2 ve IL-4 bu sitokinler viral enfeksiyonlara karşı korur ve non-spesifik iltihabı başlatır.
- Lenfosit gelişmesi, aktivasyonu, differasyonunu regüle eden sitokinler.
- İltihap hücrelerini aktive eden sitokinler
- Hematopoezisi stimüle eden sitokinler, yeni kan hücrelerinin meydana gelişini ve gelişmesini stimüle eder (Tanyeri H. 2000 pp:10).

2.7.3.7. Histokompatibilite Genleri

Histokompatibilite genleri immün sistemde hücreler arası tanıma olaylarında rol alırlar. Vücudun kendi hücreleri ile yabancı hücreleri birbirinden ayırt etmeye yardımcı

olan moleküllerdir (Yüçetaş Ş. 2005. pp. 352). Hücre yüzey histokompatibilite moleküllerinin başlıca fizyolojik fonksiyonu, uygun antijen-spesifik hücrelere prezentasyon için yabancı proteinlerin peptid fragmanlarına bağlamaktır. Histokompatibilite genlerini birçok gen kodlar fakat en önemli transplantasyon antijenlerini kodlayanlar 6. Kromozomun küçük bir segmentinde toplanmıştır (Tanyeri H. 2000 pp:10).

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 (Tanyeri H. 2000 pp.15-35).

İmmünolojik tetkiklerde yapılan araştırmalarda lenfotoksisite, antikor bağımlı hücresele toksisite ve lenfosit hücre alt gruplarında defektlerin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Lenfositlerin RAS oluşumundaki rollerini inceleyen araştırmacılar, lenfosit disfonksiyonu ve lenfositlerde ileri derecede sitotoksisite saptamışlardır. Majör RAS'larda ağız epiteline karşı olan hem dolaşan hümoral antikorlar, hem de duyarlanmış T lenfositler vardır (Laskaris G. 1998 pp.101-137; Tanyeri H. 2000 pp.15-35; Greenberg MS. 2003 pp.50-85; Ünür M. Doğan-Onur 2003 pp.47-53; Jurge S. ve ark. 2006).

Yapılan bir çalışmada ağız mukozasındaki bu enflamatuar lezyonlara, ağız mukozasının belirli bölümlerine yönelik olarak ortaya çıkan ve artmış hücresele immün yanıtı neden olan anormal mukozal sitokin salınımının neden olduğu düşünülmektedir. Hücresele immün yanıtla uyumlu olarak RAS lezyonlarında IL-2, interferon gamma ve tümör nekrozis faktör alfanın mRNA'ları artmış bulunmuştur. RAS lezyonlarında IL-10 düzeyinin düşük olduğu ve RAS'lı hastaların normal mukozalarında IL-10'un düşük seviyede olduğu bildirilmiştir. Travma veya diğer uyarılarla başlayan enflamatuar reaksiyonun, IL-10'daki fonksiyonel eksikliğe bağlı olarak sınırlandırılmaması RAS patogeneğinde önemli olabilir (Buno IJ. ve ark. 1998).

2.8. Kalprotektin:

2.8.1. Tanımı:

Kalprotektin, L1 antijen, MRP-8/14, calgranulin ve kistik fibrozis antijen olarak da bilinen sitoplazmik bir proteindir (Johne B. ve ark. 1997). 1973 yılında Wilson ve ark. tarafından kistik fibrozis antijen adı ile tanımlanan protein, 1980 yılında ilk olarak ve ark. tarafından, granüositlerden elde edilmiş ve L1 antijen olarak tanımlanmıştır. 1988 yılında Wilkinson MM. ve ark. tarafından calgranulin olarak tanımlanmıştır (Johne B. ve ark. 1997; Wilkinson MM. ve ark. 1988). Daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile ortaya çıkarılan kalsiyum bağlama kapasitesi ve antimikrobiyal etkisi ile kalprotektin adını almıştır. S-100 protein ailesinden olan kalprotektin, nötrofil ve monositlerden elde edilir (Fagerhol MK. 1996).

2.8.2. Hücre ve dokulardaki dağılımı:

Kalprotektin, insan vücudunda birçok hücre, doku ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Çoğunlukla myelomonosit hücreler, keratinositler ve epitel hücrelerinde bulunmaktadır. Aynı zamanda granulosit ve monosit yüzey membranlarında görülmektedir (Dale I. ve ark. 1985). Dişeti oluşu sıvısında ve tükürükte kalprotektin bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Kido J. ve ark. 2012; Roberto F. ve ark. 2011; Becerik S. ve ark. 2011).

2.8.3. Yapısı ve Fonksiyonu:

Kalprotektin, lökosit, makrofaj ve epitel hücreleri tarafından üretilen, MRP8 ve MRP14 olarak adlandırılan ve kalsiyum bağlayan iki altgruptan oluşur (Stríz I. ve ark. 2004). Bu moleküler kompleks nötrofillerin sitosolik proteinlerinin %45 ini oluşturur. Günümüzde kalprotektinin antifungal ve antibakteriyel olmak üzere iki ana görevi bilinmektedir (Eversole LR. ve ark. 1993). Savunma sistemi ve enfeksiyon hastalıklarında, bakteriyel enfeksiyonlara karşı önemli rol oynamaktadır. Antimikrobiyal etkinin mekanizması halen aydınlatılamamış olsa da laboratuvar çalışmaları kalprotektinin mantar ve bakteriyel gelişimi engellediğini göstermektedir (Steinbakk M. ve ark. 1990). Yapılan çalışmalar, nötrofil kalprotektinin ekstraselüler olarak salgılanmadığını, daha çok hücre parçalanması ve ölümü sonucu salındığını göstermektedir (Dale I. ve ark. 1985). Kalprotektinin enflamatuar reaksiyonlarda önemli bir mediator olduğu görülmüştür. Brun JR. ve ark. kalprotektinin enflamasyon olgularında düzenleyici rolü olduğunu bildirmiştir (Sorg C. 1992; Brun JG. ve ark.

1994). Nötrofil aktivasyonu sırasında myeloid hücrelerin transendotelial migrasyonunda veya monositlerin endotelial adezyonunda rol oynamaktadır. Kalprotektinin bir diğer önemli proenflamatuar özelliği ise kemotaktik özelliği sahip olmasıdır (Ryckman C. ve ark. 2003). Enflamasyonla ilgili birçok patolojik olguda, (romatoid artrit, kistik fibrozis, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematoz ve kronik enflamatuar bağırsak hastalığı) kalprotektin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Madland TM. ve ark. 2002; Leach ST. 2007). Romatoid artrit hastalarında plazma ve sinoviyal sıvıda kalprotektin seviyesi normalden yüksek bulunmuştur. Bu veriler kalprotektinin birçok enflamasyon hastalıklarında potansiyel belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bu proteinin fizyolojik fonksiyonu bilinmese de, sepsisemi, pnemoni, kistik fibrozis ve idrar yolu enfeksiyonu gibi patolojik olgularda hastanın idrar, feces ve plazma seviyelerinde kalprotektinin ciddi artışı gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar nötrofil kalprotektinin ekstraselüler olarak salgılanmadığını, daha çok hücre parçalanması ve ölümü sonucu salındığını göstermektedir (Dale I. ve ark. 1985)

Polimorfonükleer lökositlerden salınan kalprotektinin kandida ve bu gibi patojenlerin büyümesinde engelleyici etkisi olduğundan, bu proteinin immun sistem üzerine etkili olduğu düşünülmektedir (Sohnle PG. ve ark. 1991; Murthy AR. ve ark. 1993). Eversole LR. ve ark. yaptıkları çalışmada, immunpatogen, virus ve mantarların sebep olduğu mukozal enflamasyonlarda, epitel hücreleri ile ilişkili olan kalprotektinin artışı incelemişler ve enflamasyon olan bölgelerde veya bakteri invazyonu olan bölgelerde kalprotektinin yüksek seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada kolonilerin altındaki epitel hücrelerinde yüksek sayıda kalprotektine rastlamışlar fakat kalprotektin içeren epitel hücreleri içinde herhangi bir koloni invazyonu görülmediğini bildirmişlerdir (Eversole LR. ve ark. 1992). Yapılan çalışmalarda sağlıklı insan plazmasındaki kalprotektin miktarı 0.09-0.66 ng/p1 iken, bu değer sepsisemi, menenjit ve pnemoni vakalarında 40-130 kat arttığı bildirilmiştir (Sander J. ve ark.1984). Fizyolojik fonksiyonu halen tam olarak bilinmese de kalprotektinin, plazma, idrar ve fecesteki konsantrasyonunun sepsisemi, pnemoni, idrar yolu enfeksiyonu ve kistik fibrozis gibi patolojik olgularda arttığı bilinmektedir (Smith VL. ve ark. 1990; Roset AG. ve ark. 1992). Bu protein, myelomonositlerde, epitel hücrelerinde, oral\gingival keratinositlerde ve bazı doku sıvılarında bulunduğu gösterilmiştir (Brandtzaeg P. ve ark. 1987; Eversole LR. ve ark. 1992). Diş hekimliği

alanında da dişeti oluğu sıvısında ve tükürükte kalprotektin bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.

2.8.4. Diş Hekimliğinde Kalprotektin:

Enflamasyonla ilgili birçok olguda arttığı bildirilen kalprotektin ile ilgili diş hekimliği alanında da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çeşitli ağız hastalıklarında kalprotektin seviyeleri değerlendirilmiş aynı zamanda diştaşı ve diş eti oluğu sıvısında da kalprotektin seviyeleri ölçülmüş ve aralarındaki ilişki araştırılmıştır (Eversole LR. ve ark. 1993; Kido J. ve ark. 1997; Farina R. ve ark. 2011; Kido J. ve ark. 1998).

Ağız mukoza membranı, mikrobiyal uyarılara karşı bariyer oluşturan fibrovasküler mukozaya sahip parakeratinize ve ortokeratinize epitelten oluşur. Normal mukoza incelemelerinde, ortokeratin tabakada parakeratin tabakaya göre daha az miktarda kalprotektin tespit edilmiştir. Bunun nedeninin, ortokeratin mukozanın mikrobiyal penetrasyona karşı, parakeratin mukozaya kıyasla daha güçlü fiziksel bariyere sahip olduğu ileri sürülmüştür. Eversole ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada, oral mukozanın enflamatuar olgularında, epitel-kalprotektin ilişkisini araştırmışlar. Elde edilen sonuçlara göre, keratinosit morfolojisinden bağımsız olarak kalprotektin miktarının enflamasyon gözlenen bölgelerde ve mikrobiyal invazyon bölgelerinde, yüksek miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir (Eversole LR. ve ark. 1993).

Kalprotektin gibi kalsiyum bağlama kapasitesine sahip olan osteopontin, kemik matriksinde bulunan bir glikoproteindir. Kalprotektin ve osteopontinin böbrek taşlarında görüldüğü ve bu proteinlerin böbrek taşlarının oluşumunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Diştaşları, dental plak mineralizasyonu sonucu oluşan ve periodontal hastalıklara yol açan bir enflamasyon faktörüdür. Diştaşında yapılan incelemelerde de osteopontin bulunmuş ve burada yola çıkarak, diştaşı ve böbrektaşını oluşturan komponentlerin aynı olabileceği fikri gündeme gelmiştir. Kido J. ve ark. 1997 yılında yaptıkları çalışmada, diştaşında kalprotektin araştırması yapmışlar ve antibakteriyel özelliğinin yanında kalsiyum bağlama kapasitesi ile diştaşı oluşumunda rol oynadığını bildirmişlerdir. Farklı bölgelerdeki diştaşında farklı miktarlarda kalprotektin değerleri bulduklarını bunun sebebinin farklı bölgelerde, diştaşını çevreleyen periodontal dokuların enflamasyon şiddetinin farklı olmasından kaynaklanabileceğini bildirmişlerdir (Kido J. ve ark. 1997).

Periodontal hastalıklar çeşitli bakterilerin ve immün sistem bağışık yanıtın sebep olduğu enflamatuvar bir durumdur. Yapılan birçok çalışmada, dişeti oluğu sıvısında, interlokin 1- β , prostaglandin E2, elastaz ve β -glucuronidase gibi periodontal enflmasyona sebep olabilecek periodontal hastalık markerları incelenmiştir (Embery G. ve ark. 1994; Lamster IB. ve ark. 1988). Kido J. ve ark. 1998 yılında yaptıkları çalışmada, periodontal hastalığı olan ve sağlıklı kontrol grubu hastalarında, dişeti oluğu sıvısındaki kalprotektin miktarını karşılaştırmışlar ve periodontal hastalığı olan çalışma grubu hastalarından alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinde, kalprotektin seviyesi sağlıklı kontrol grubuna oranla önemli ölçüde yüksek bulunduğunu bildirmişler. Farina R. ve ark. 2011 yılında yaptıkları benzer bir çalışmada, periodontal hastalığı olan çalışma grubundan alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinden elde edilen kalprotektin seviyesinin, sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Farina R. ve ark. 2011). Sun X. ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada, 139 agresif periodontitis hastası ve 88 sağlıklı kontrol grubu hastasında plazma kalprotektin seviyesini araştırmışlar ve agresif periodontitis hastalarında yüksek seviyede kalprotektin bulunduğunu bildirmişlerdir (Sun X. ve ark. 2011).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi:

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran hastalar arasından yapılan klinik muayene ve anamnez sonucunda RAS teşhisi konan ve 18 yaşından büyük, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 67 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 42 hasta olacak şekilde toplam 109 hasta dahil edilmiştir. 1 yıl içinde ağız mukozasının herhangi bir bölgesinde en az 3 kere tekrarlamış RAS hikayesi olan hastalar, RAS grubu altında çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların ülserlerinin son 1 ay içindeki klinik aktivite durumlarına göre hastalar aktif ve inaktif RAS grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Son 1 ay içinde RAS görülen hastalar aktif RAS grubuna, son 1 ay içinde RAS görülmeyen hastalar inaktif RAS grubuna dahil edilmiştir. Ülser özellikleri, ülser şiddet skalasına (Ulcer Severity Score, USS) göre hesaplanmıştır. Değerlendirme şu şekilde yapılmıştır; 0 = ülser yok, 1 = 1 ülser, 2 = 2 ülser 3= 3 ve 3'ten fazla ülser; ülser süresi; 0= 0 gün, 1= 7 günden az, 2= 7 gün, 3= 7 günden fazla; ülsersiz period; 0 = 30 günden fazla, 1 = 15-29 gün arası, 2 = 1-14 gün arası, 3 = ülsersiz period yok; lokalizasyon; 0= ülser yok, 1= oral mukozanın bir bölgesinde, 2 = oral mukozanın 2 bölgesinde, 3 = oral mukozanın 2'den fazla bölgesinde; ağrı; 0 = ağrı yok, 1 = hafif ağrı, 2 = orta derecede ağrı, 3 = şiddetli ağrı (Tablo 3-1). USS değerleri, 0 ile 15 arasında değişmektedir. 15 en yüksek değerken 0 ise en düşük şiddet değerini ifade etmektedir (Koray M. 2009). Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 30 birey, hayatları boyunca hiçbir şekilde RAS hikayesi bulunmayan, herhangi bir sistemik hastalığı ve dental problemi olmayan hasta grubundan seçilmiştir. RAS ve sağlıklı bireylerden alınan tükürük örneklerinde kalprotektin seviyesi karşılaştırılarak incelenmiştir.

Tablo 3-1: USS (Ülser Şiddet Skalası)

Ülserin özellikleri	Değer 0	Değer 1	Değer 2	Değer 3
Sayı:	Ülser yok	1 ülser	iki ülser	3 ve 3'ten daha fazla ülser
Süre:	0 gün	7 günden az	7 gün	7 günden fazla
Ülcersiz period:	30 günden fazla	15-29 gün arası	1-14 gün arası	Ülcersiz period yok
Lokalizasyon:	Ülser yok	Oral mukozanın 1 bölgesinde	Oral mukozanın 2 bölgesinde	Oral mukozanın 2'den daha fazla bölgesinde
Ağrı:	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta derecede ağrı	Şiddetli ağrı

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Aktif veya inaktif RAS teşhisi bulunan hastalar
- Dental ve periodontal açıdan herhangi bir rahatsızlığı bulunmayan hastalar
- 18 yaş üstü hastalar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Herhangi bir lokal veya sistemik hastalığı olan hastalar
- Hematolojik, gastrointestinal veya dermatolojik hastalık hikayesi bulunan hastalar
- Ağız içi mukozal ülserasyonlara sebep olabilecek herhangi bir lokal travmatik faktörü bulunan hastalar
- Aktif enflamasyon belirtisi bulunan hastalar
- Behçet hastalığı teşhisi bulunan hastalar
- Çalışmadan önceki 1 ay içinde steroid, vitamin, antibiyotik, oral retinoidler veya immünmodülatörler gibi sistemik herhangi bir ilaç kullanan hastalar
- Çalışmadan önceki 48 saat içinde ilaç kullanan hastalar

Helsinki 2008 kriterlerine göre yürütülmüş olan çalışmada, hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylere, tükürük örnekleri alınmadan önce, “Gönüllü Bilgilendirme Onay Formu” okutulmuş ve hastalardan onam formu alınmıştır. Doktora çalışmasının etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Etik Kurulundan alınmıştır (dosya no: 2013/107).

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin, yaş, cinsiyet, meslek, eğitim seviyesi, genetik yatkınlık, medeni durum, sigara ve alkol içme durumları, ülserlerinin sayısı ve iyileşme süreleri “Hasta Takip Formu”na kaydedilmiştir. Günde 1 sigaradan fazla sigara tüketen hastalar aktif sigara içicisi olarak değerlendirilmiştir.

3.2. Kalprotektin Tayini:

Bu çalışmaya dahil edilen RAS ve sağlıklı bireylerden alınan tükürük örneklerinde kalprotektin seviyesi ELİSA (Enzyme-Linkedimmunosorbentassay) (MRP8/14 (Human) ELISA, Bachem) yöntemi ile çalışılmıştır.

ELİSA İLE KALPOTEKTİN TAYİNİ

Tablo 3-2: Elisa kullanılan solüsyonlar

Kullanılan Solüsyonlar
MRP8/14 kompleksinin hazırlanması için standart solüsyonu
Peroksidaz konjugat antikoru
Assay buffer
Tetrametilbenzidin (TMB) –H ₂ O ₂ solüsyonu
Substrat buffer
Stop solüsyonu : 1N sülfirik asit

Solüsyonların Hazırlanması

Assay buffer (AB): 2:1 oranında saf suyla dilüe edildi. (30ml su +15ml stok solüsyonu)

Örnekler: Toplanan örnekler alikotlanarak -20 ‘de saklandı. Bir alikot yalnızca bir kerelik ve uygun bir şekilde dilüe edilerek kullanıldı. Örneklerin dilüsyonu assay bufferla 1/100 oranında yapıldı.

Standartlar: Standart olarak kullanılan 1000ng/ml MRP8/14 stok solüsyonu, 200ng/ml, 80ng/ml, 20ng/ml olacak şekilde hazırlandı.

Tespit solüsyonu (Detection Buffer (DB)): Bu solüsyon 1:400 oranında assay bufferla dilüsyon edilerek kullanıldı. (25 µl tespit solüsyonu üzerine 10 ml assay buffer eklendi).

Substrat dilüsyonu: Stok substrat buffer oda sıcaklığına getirildi ve 1:20 oranında TMB-H₂O₂ solüsyonuyla karıştırılarak kullanılmadan hemen önce hazırlandı. (20 substrat solüsyonu + 1 TMB-H₂O₂ solüsyonu). Hazırlanan bu solüsyon 15 dk içerisinde kullanıldı.

Stop Solüsyonu: 1N konsantrasyonunda sülfirik asit solüsyonu hazırlandı (2.9ml 95-97% sulfirik asit+ 100ml su).

Test Prosedürü:

- 1) Tüm örnekler ve kullanılacak olan solüsyonlar oda ısısına getirildi.



2) Plakta kullanılacak standart, blank ve örneklerin yerleri belirlendi.



3) Örnekler 1/100 oranlarında dilüe edildi.

4) Standartlar aşağıdaki gibi dilüe edildi.

200ng/ml: 200 AB+50 μ l standart

80ng/ml: 200 AB+17,25 μ l standart

20ng/ml: 200 AB+ 4,05 μ l standart

5) Tespit buffer (1/400): 6,25 μ l DB+2,5 ml AB şeklinde hazırlandı.

6) Plakta belirlenmiş standart kuyularına 100 μ l standart solüsyonu, blank kuyularına 100 μ l AB konuldu.

7) Her bir örnek için 2 kuyu kullanıldı. Kuyulara 100 μ l dilüe edilmiş örnekler ilave edildi.

8) Plaktaki her kuyuya 1:400 dilüe edilmiş tespit solüsyonundan (DB) 100 μ l eklendi.



9) Plak 4-8 derecede 15-17 saat inkübe edildi.



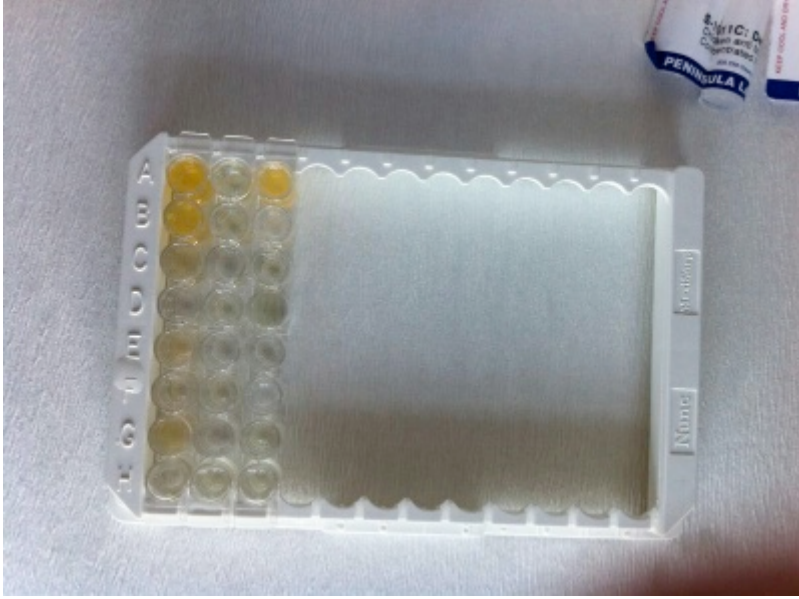
10) İnkübasyon sonrası, plak PBS ile 6 kez yıkandı. Her yıkama sonrası absorbe kağıt ile kurutuldu.



11) Her bir kuyuya 200 μ l substrat solüsyonu eklendi. Plak oda ısısında 2dk inkübe edildi. Plaktaki kuyularda MRP8/14 konsantrasyonuna göre renk(mavi) değişimi izlendi.



12) Her bir kuyuya 100 μ l stop solüsyonu eklendi. Rengin maviden sarıya döndüğü gözlemlendi.



13) Plak, referans dalga boyu 630-650 nm seçilerek 450nm de bir saat içinde spektrofotometrede okutuldu.



Plak Haritası şu şekilde olmalıdır:

St200	St200	Sa-5	Sa-5	CONT	CONT	Sa-20	Sa-20	Sa-28	Sa-28	Sa-36	Sa-36
St80	St80	Sa-6	Sa-6	Sa-13	Sa-13	Sa-21	Sa-21	Sa-29	Sa-29	Sa-37	Sa-37
St20	St20	Sa-7	Sa-7	Sa-14	Sa-14	Sa-22	Sa-22	Sa-30	Sa-30	Sa-38	Sa-38
Blank	Blank	Sa-8	Sa-8	Sa-15	Sa-15	Sa-23	Sa-23	Sa-31	Sa-31	Sa-39	Sa-39
Sa-1	Sa-1	Sa-9	Sa-9	Sa-16	Sa-16	Sa-24	Sa-24	Sa-32	Sa-32	Sa-40	Sa-40
Sa-2	Sa-2	Sa-10	Sa-10	Sa-17	Sa-17	Sa-25	Sa-25	Sa-33	Sa-33	Sa-41	Sa-41
Sa-3	Sa-3	Sa-11	Sa-11	Sa-18	Sa-18	Sa-26	Sa-26	Sa-34	Sa-34	Sa-42	Sa-42
Sa-4	Sa-4	Sa-12	Sa-12	Sa-19	Sa-19	Sa-27	Sa-27	Sa-35	Sa-35	CONT	CONT

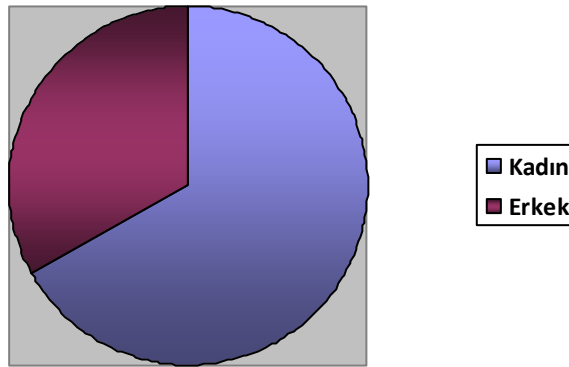
3.3. İstatistiksel Analiz:

Sağlıklı kontrol grubu, inaktif RAS ve aktif RAS olmak üzere 3 grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), çoklu karşılaştırmalar için Tukey Post hoc, 2 grup karşılaştırılmasında, bağımsız gruplarda t testi, niteliksel değişkenleri için yaş grubu, cinsiyet, genetik yatkınlık karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen dağılımlarda Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Klinik durumlar ve ölçekler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ ve iki yönlü kabul edilmiştir.

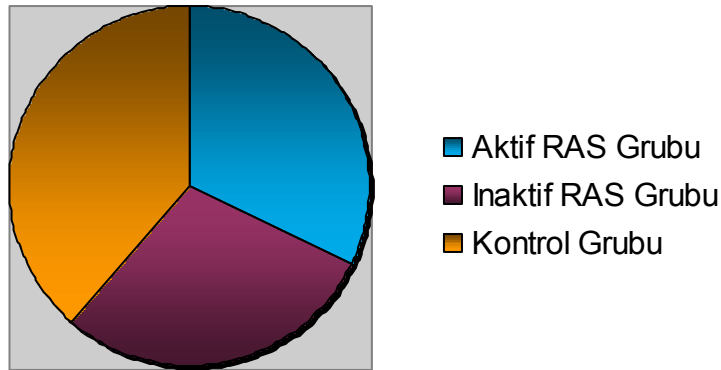
4. BULGULAR

Doktora çalışmasına 109 (E/K:36/73) birey dahil edilmiştir. Bireyler, 35'i aktif RAS (E/K:13/22, yaş ort=30,97±10,02), 32'si inaktif RAS hastası (E/K:11/21, yaş ort=29,75±8,2) ve 42'si sağlıklı kontrol grubu (E/K:12/30, yaş ort=30,55±7,5) olarak üç gruba ayrılmıştır (Şekil 4-1 ve Şekil 4-2).

Şekil 4-1: Bireylerin cinsiyete göre dağılımı



Şekil 4-2: Çalışma gruplarının dağılımı



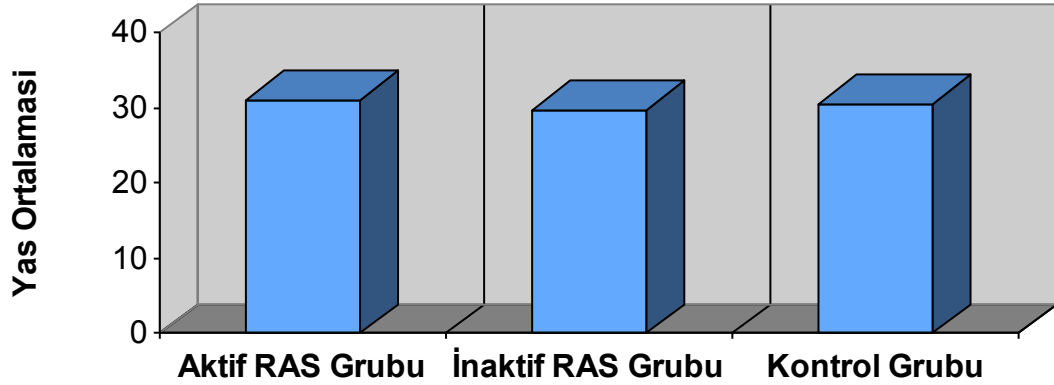
Yapılan istatistiksel analizde, aktif RAS (30,97±10,02), inaktif RAS (29,75±8,2) ve sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması (30,55±7,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,841$). Yapılan ikili karşılaştırmalarda da, aktif RAS ve inaktif RAS grubu arasında, aktif RAS ve kontrol grubu arasında, inaktif RAS ve

kontrol grubu arasında da yaş ortalaması açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Aktif, inaktif RAS grupları ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamalarının karşılaştırılması Tablo4-1 ve Şekil 4-3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: Aktif, İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması

	Aktif RAS (n=35) (ort±sd)	İnaktif RAS (n=32) (ort±sd)	Sağlıklı kontrol (n=42) (ort±sd)	P değeri
Yaş ortalaması	30,97±10,02	29,75±8,2	30,55±7,5	p>0,05

Şekil 4-3: Aktif İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılması



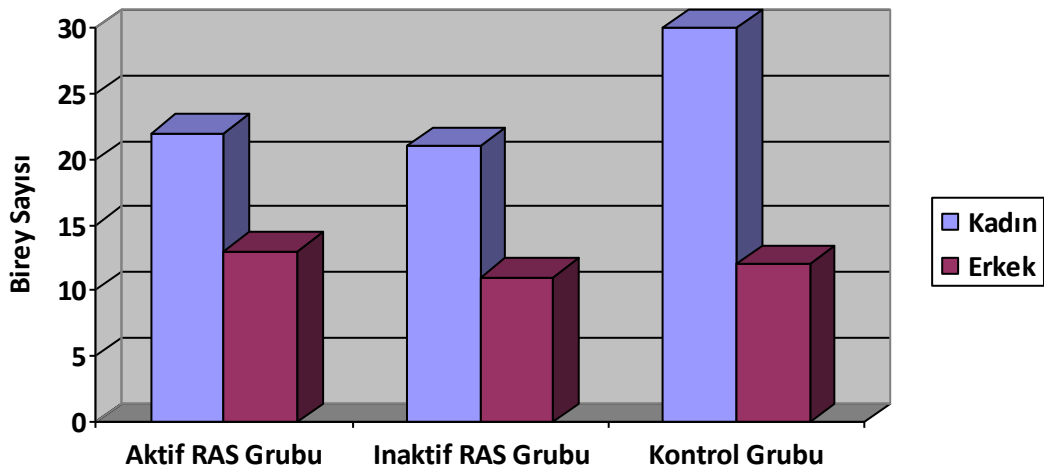
Yapılan istatistiksel analizde, aktif RAS (E/K:13/22), inaktif RAS (E/K:11/21) ve sağlıklı kontrol (E/K:12/30) grupları arasında cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($\chi^2 = 0,67$ $p=0,72$).

RAS grubu ve sağlıklı kontrol gruplarının cinsiyete göre karşılaştırılması Tablo 4-2 ve Şekil 4-4'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Aktif, İnaktif RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun cinsiyete göre karşılaştırılması (n=109)

Cinsiyet	Aktif RAS	İnaktif RAS	Sağlıklı kontrol	Toplam
Erkek	13	11	12	36
Kadın	22	21	30	73
Toplam	35	32	42	

Şekil 4-4: Çalışma gruplarının cinsiyete göre dağılımı



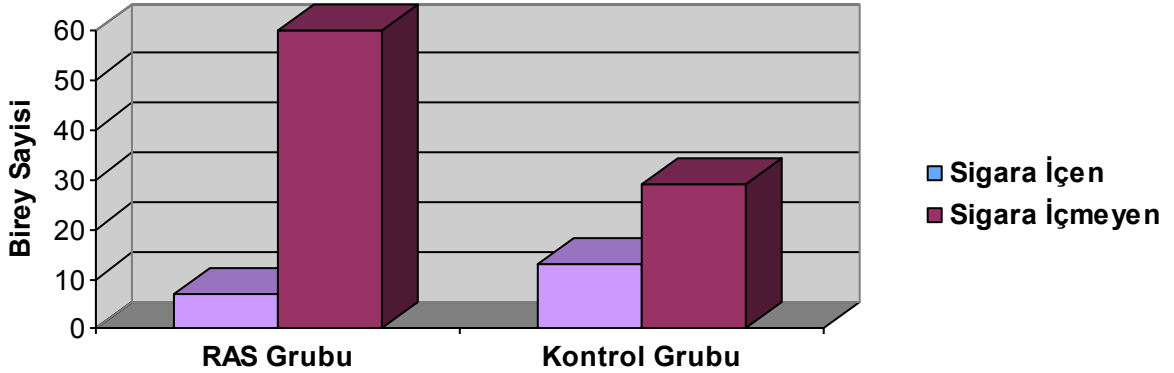
Aktif ve inaktif RAS grubunun birleşmesinden oluşan RAS grubu bireylerinin %10,44'ü, Sağlıklı Kontrol Grubu bireylerin ise %31,0'ı sigara içmektedirler. RAS grubu hastaların %89,55'i sigara içmeyen bireylerden oluşurken, Sağlıklı Kontrol Grubu bireylerinin %69,0'ı sigara içmeyen bireylerden oluşmaktadır.

RAS grubu hastaların ve Sağlıklı Kontrol bireyelerinin sigara içme durumlarının karşılaştırılması Tablo 4-3 ve Şekil 4-5’de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Aktif İnaktif RAS Grubunun ve Sağlıklı Kontrol Grubu bireyelerinin sigara içme durumlarının karşılaştırılması (n=109).

Sigara içme durumu	RAS Grubu n=67	Sağlıklı kontrol n=42	Toplam
Sigara içen	7 (%10,44)	13 (%31,0)	20
Sigara içmeyen	60 (%89,55)	29 (%69,0)	89
Toplam	67	42	

Şekil 4-5: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubu bireyelerinin sigara içme durumlarına göre karşılaştırılması



RAS grubu bireyelerin sigara içme durumları, Kontrol Grubu bireyelerinin sigara içme durumları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, RAS grubunda sigara içen bireyelerin sayısının (n=7), Kontrol Grubu sigara içen bireyelerin sayısına (n=13) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu bulunmuştur $\chi^2=5,94$ p=0,01 (p<0,05).

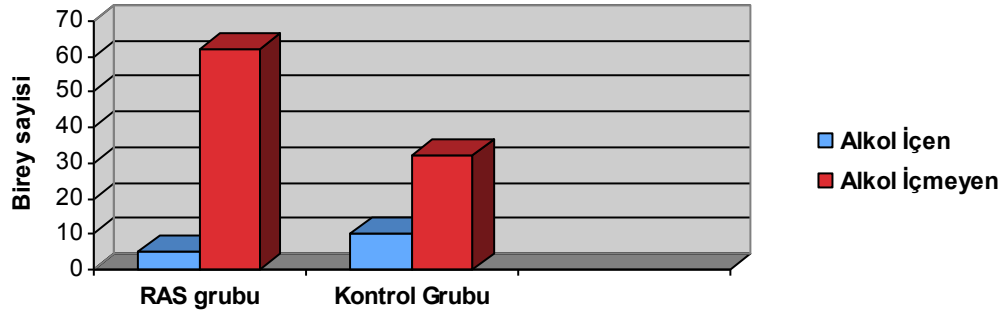
RAS grubu bireyelerin %7,46’sı, Sağlıklı Kontrol grubu bireyelerinin ise %23,8’i alkol kullanmaktadır. RAS grubu hastaların %92,53’ü alkol kullanmayan bireyelerden oluşurken, sağlıklı kontrol grubu bireyelerinin %76,2’si alkol kullanmayan bireyelerden

oluşmaktadır. RAS hastalarının ve sağlıklı kontrol bireylerinin alkol kullanma durumlarının karşılaştırılması Tablo 4-4 ve Şekil 4-6'de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Alkol kullanma Durumlarının Karşılaştırılması (n=109).

Alkol kullanma durumu	RAS grubu (n=67)	Sağlıklı kontrol grubu (n=42)
Alkol kullanan	5 (%7,46)	10 (%23,80)
Alkol kullanmayan	62 (%92,53)	32 (%76,2)

Şekil 4-6: RAS Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Alkol kullanma durumlarının karşılaştırılması



RAS grubu hastaların alkol kullanma durumları, kontrol grubu bireylerin alkol kullanma durumları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, RAS grubunda alkol kullanan hastaların sayısının (n=5), kontrol grubu alkol kullanan bireylerin sayısına (n=10) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu bulunmuştur $\chi^2=4,52$ $p=0,033$ ($p<0,05$). RAS hastalarının ve sağlıklı kontrol gruplarının alkol içme durumları karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur $\chi^2=7,123$ $p=0,028$ ($p<0,05$).

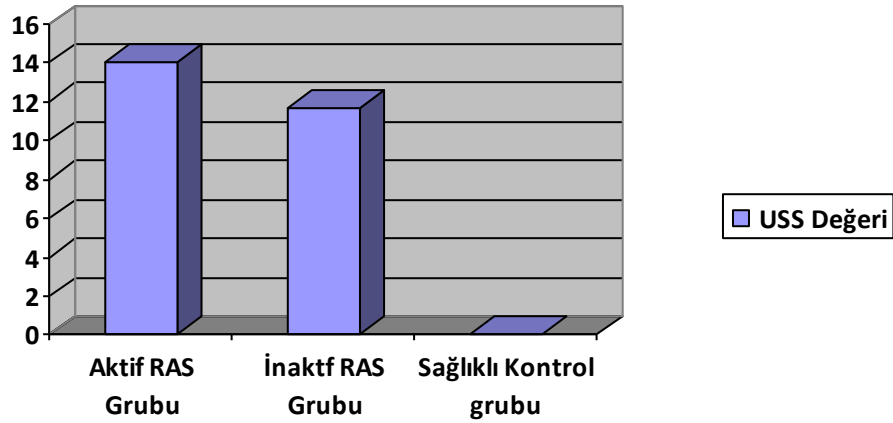
Aktif RAS grubundaki USS değerleri (14,03±2,83), inaktif RAS grubundaki USS değerleri (11,63±1,89) t testi ile karşılaştırıldığında, aktif RAS grubu değerlerinin, inaktif RAS grubu değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir ülser olmadığı için USS değeri 0 olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda her üç grubun da USS değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır

($p=0,000$). Aktif ve İnaktif RAS hastalarının ve Sağlıklı Kontrol Grubunun USS değerleri açısından karşılaştırılması Tablo 4-5 ve Şekil 4-7’de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Çalışma gruplarının ortalama USS değerleri (ort±sd).

	Aktif RAS n=35	İnaktif RAS n=32	Sağlıklı kontrol n=42
USS Değeri	14,03±2,83	11,63±1,89	0,00±0,00

Şekil 4-7: Çalışma gruplarının ortalama USS değerleri



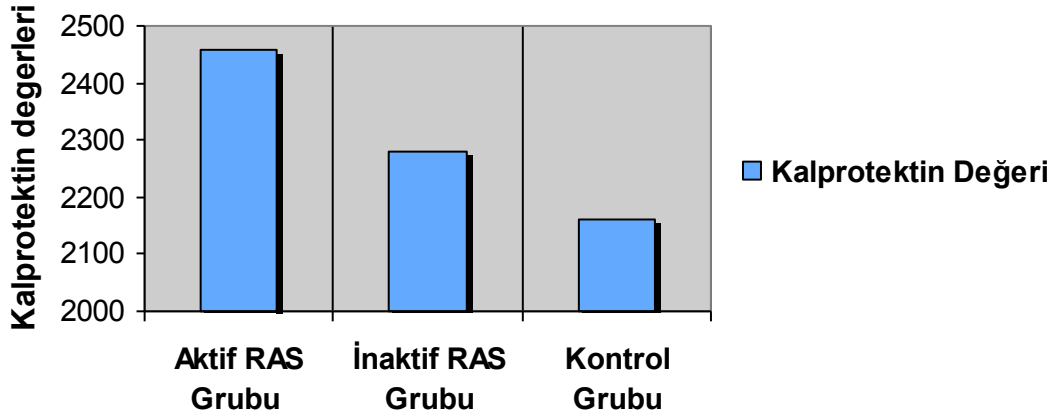
Tükürük kalprotektin ortalama değerleri, Aktif RAS Grubunda 2458,6 ($\pm 440,92$), İnaktif RAS Grubunda 2279,1 ($\pm 399,93$) ve Kontrol Grubunda 2159,2 ($\pm 427,27$) olarak ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde, Aktif RAS Grubunun, İnaktif RAS Grubundan ve Kontrol Grubundan, İnaktif RAS Grubunun da Kontrol Grubundan istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0,010$). Kalprotektin değerleri Tablo 4-6 ve Şekil 4-8’de gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Çalışma Gruplarının ortalama Kalprotektin değerleri

	Aktif RAS n=35	İnaktif RAS n=32	Sağlıklı kontrol n=42
Kalprotektin Değeri	2458,6±440,92	2279,1±399,93	2159,20±427,27

* $p=0,010$

Şekil 4-8: Çalışma Gruplarının Ortalama Kalprotektin değerleri



Yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında yaş ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış, yaş ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f=0,17$ $p=0,841$).

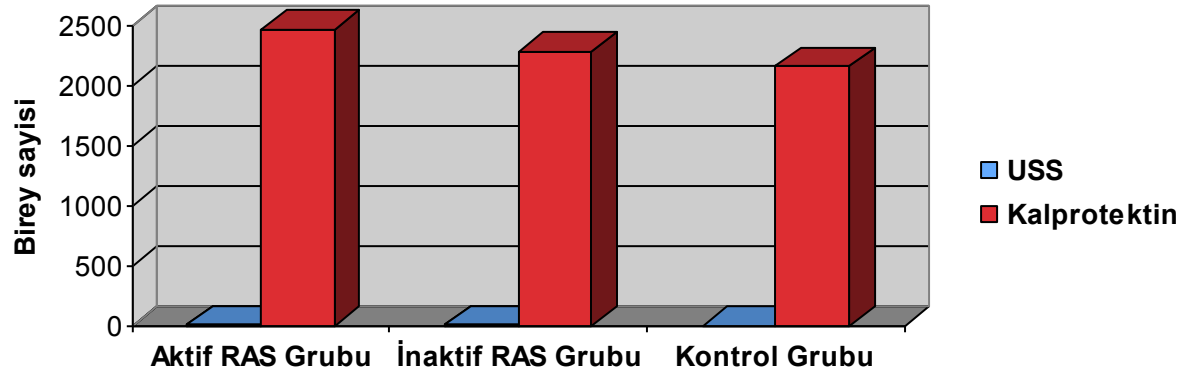
Yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında cinsiyet ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış, cinsiyet ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında sigara kullanımı ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış sigara ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f=0,396$ $p=0,530$).

Yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında alkol kullanımı ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış alkol ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f=0,629$ $p=0,429$).

Yapılan istatistiksel çalışmada, Aktif RAS grubu USS değeri ($14,03\pm 2,83$) ve Aktif RAS grubu kalprotektin değeri ($2458,6\pm 440,92$) ile İnaktif RAS grubu USS değeri ($11,63\pm 1,89$) ve İnaktif RAS grubu kalprotektin değeri ($2279,1\pm 399,93$), sağlıklı Kontrol Grubunun USS değeri (0) ve kalprotektin değeri ortalamasının ($2159,20\pm 427,27$) korelasyon analizleri yapılmış ve aralarında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$) ve USS değerleri ile kalprotektin değerleri karşılaştırılması Şekil 4-9'da gösterilmiştir.

Şekil 4-9: USS değerleri ile Kalprotektin değerleri karşılaştırılması



5. TARTIŞMA

McCullough MJ. ve ark. 2007 yılında 209 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, RAS'ların gençlerde daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir (McCullough MJ. ve ark. 2007). RAS, her yaştan bireyde görülebilse de, vakaların %80'inde, ülserlerin ilk olarak 30 yaş altı bireylerde ve çocuklarda görüldüğü ve ilerleyen yaşla birlikte RAS görülme sıklığının ve ülserlerin şiddetinin azaldığı bildirilmiştir (McCullough MJ. ve ark. 2007; Ship JA. ve ark.1996; Rogers RS III 1997). RAS'ların çocuklarda, 5 yaşından önce görülebildiği bildirilmiştir (Porter SR. ve ark. 2000). Kleinman DV. ve ark. 1994 yılında Amerika'da, yaşları 5 ile 17 arasında olan 39.206 çocuk üzerinde oral lezyonlarla ilgili yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada, çocukların % 37'sinde, hayatlarının belirli zamanlarında RAS hikayesi olduğunu bildirmişlerdir. Bunlardan, 5 yaşındaki çocuklarda % 0,36 oranında RAS görülürken, 15 ve 17 yaşındaki çocuklarda sırasıyla % 2,03 ve %1,95 oranında RAS görüldüğü bildirilmiştir. Aynı çalışmada, çocuklar arasında en sık görülen lezyonların % 1,23'lik oran ile RAS lezyonları, ikinci olarak % 0,78'lik oran ile herpes labialis olduğunu bildirmişlerdir (Kleinman DV. ve ark. 1994). Pongissawaranun W. ve ark., 1991 yılında Tayland'da, yaş ortalaması 28,2 olan 3106 bireyde yaptıkları epidemiyolojik RAS araştırmasında, 21 yaş altı bireylerde RAS görülme oranının %44.5 olduğunu, 31-40 yaş arası bireylerde ise bu oranin %8'e düştüğünü bildirmişlerdir (Pongissawaranun W. ve ark. 1991). Yine Tayland'da 60 yaş ve üzeri 500 bireyde yapılan bir başka çalışmada, 70 yaşın üstündeki 150 bireyin sadece %0,7'sinde RAS görüldüğü bildirilmiştir (Jainkittivong A. ve ark. 2002). RAS genellikle yaşamın 2. dekadında görülmekle birlikte, çocuklarda 5 yaşından önce görülebildiği ve ilerleyen yaş ile birlikte RAS görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (Porter SR. ve ark. 2000). RAS'ların yaş ortalaması ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar olmasına rağmen çocukluk çağında başlayıp en çok orta yaşlarda görüldüğü ve ilerleyen yaşla birlikte lezyonların azalmaya eğilimli olduğu aşikardır. Doktora çalışmasında RAS grubu hastalarının ortalama yaşı 30 yaş civarı olarak bulunmuştur. Bulgularımızla literatür bulguları ile uyumludur. Bulgularımıza göre, yapılan istatistiksel analizde, Aktif RAS (30,97±10,02), İnaktif RAS (29,75±8,2) ve Sağlıklı Kontrol Grubu yaş ortalaması (30,55±7,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,841). Yapılan ikili karşılaştırmalarda da, Aktif RAS ve İnaktif RAS grubu arasında, Aktif RAS ve Kontrol Grubu arasında, İnaktif RAS ve Kontrol Grubu

arasında da yaş ortalaması açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p=0,8$ $f=0,17$). Doktora çalışmasını oluşturan çalışma gruplarının arasında yaş farkı olmamasına ve grupların yaşlarının benzer olmasına dikkat edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, RAS'ın kadınlarda erkeklere kıyasla daha çok görüldüğü bildirilmiştir (Axéll T. ve ark. 1985; Kleinman DV. ve ark. 1994; Jainkittivong A. ve ark. 2002; Jurge S. ve ark. 2006; Femiano F. ve ark. 2007). Tayland'da 500 birey üzerinde, oral mukozal lezyonlarla ilgili yapılan bir çalışmada, RAS görülen bireyler, cinsiyet açısından incelendiklerinde. RAS görülen kadın bireylerin sayısının, erkek bireylerin sayısına oranla daha fazla bulunduğunu bildirmişlerdir (Jainkittivong A. ve ark. 2002). Miller MF.ve Ship II, RAS'ların dağılım ve sıklığını araştırmak amacıyla, 1788 öğrenci üzerinde yaptıkları 12 yıllık retrospektif bir çalışmada, öğrencilerin % 48,3'ünün erkek, % 57,2'sinin kız bireylerden oluştuğunu bildirmişlerdir (Miller MF. ve ark 1977). Pongissawaranun W. ve ark., 1991 yılında Tayland'da, 3106 bireyde yaptıkları epidemiyolojik RAS araştırmasında, kadın bireylerde RAS görülme oranının erkek bireylere kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Pongissawaranun W. ve ark., 1991). Ancak literatüre göre cinsiyet ve RAS arasındaki ilişki ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. 1994 yılında 39.206 çocuk üzerinde oral lezyonlarla ilgili yapılan epidemiyolojik bir araştırmada, RAS hikayesi bulunan çocukların %1,25'inin erkek, 1,22'sinin kız çocuklardan oluştuğu, kız erkek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Kleinman DV. ve ark. 1994).

Doktora çalışmasında, her grupta kadın sayısı erkek sayısına göre daha fazla olduğu görülmektedir ve kadınların erkeklere kıyasla daha fazla sayıda olması beklenen bir durumdur. Bu nedenle de, sağlıklı kontrol grubu seçilirken bu eşitsizliğe dikkat edilmiştir. Bulgularımıza göre, yapılan istatistiksel analizde aktif RAS (E/K:13/22), inaktif RAS (E/K:11/21) ve sağlıklı kontrol (E/K:12/30) grupları arasında cinsiyete göre istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($x^2=0,67$ $p=0,72$). Grup dağılımımız cinsiyete göre benzerdir. Ancak bütün gruplarda kadın bireylerin sayısı erkek bireylere göre daha fazladır.

Sigara içenlerde RAS'ın daha az sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Sigara içiminin RAS'ın rekürrenslerini azalttığı birçok araştırıcı tarafından bildirilmiştir (Tüzün B. ve ark. 2000; Hidalgo FR. ve ark. 2004; Grady D. ve ark. 1992; Ussher M. ve

ark. 2003). Sigara içmenin RAS ile ilgili olarak ağız mukozasında koruyucu bir etkisi olduğu ve sigara içiminin RAS'ın rekürrenslerini azalttığı düşünülmektedir (Subramanyam R.V. 2011). Sigara kullanımının, oral mukozada keratinizasyonu arttırabileceği (McRobbie H. ve ark. 2004), sigara dumanı içindeki bazı kimyasalların sistemik etki edebileceği (Grady D. ve ark. 1992) ve RAS oluşum sıklığının sigara içenlerde bu nedenle azaldığı düşünülmüştür. Hidalgo FR. ve ark. 2004 yılında 17.200 RAS hastasında yaptıkları araştırmada, sigara kullanmayan bireyler ile günde 20 adet ve üzeri sigara kullanan bireyler arasında RAS görülme oranı açısından anlamlı derecede fark olduğunu bildirmişlerdir. Sigara kullanmayan bireylerde RAS görülme oranı % 1,05 iken sigara kullanan bireylerde bu oranın % 0,08 olduğu bildirilmiştir (Hidalgo FR. ve ark. 2004). Atkin ve ark. 2002 yılında yaptıkları çalışmada, RAS hastalarında sigara içenlerin sayısının kontrol grubundaki sigara içenlere oranla istatistiksel açıdan anlamlı derecede az olduğunu bildirmişlerdir. Bazı çalışmalarda, sigarayı bırakmanın RAS'ın rekürrenslerini arttırdığı da bildirilmiştir (Hidalgo FR. ve ark. 2004; Ussher M. ve ark. 2003). Ussher M. ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada, sigarayı bırakan hastalarda RAS oluşumunun 1-2 hafta içinde önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir (Ussher M. ve ark. 2003). Aynı zamanda sigara içen kişilerin, içmeyenlere oranla daha az stresli olabilecekleri ve böylece bazı psikolojik tetikleyicilerin RAS oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ürdün'de 2010 yılında yapılan bir başka çalışmada da, sigara içenler ile içmeyenler arasında RAS oluşumu açısından diğer çalışmaların aksine, anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (Faleh AS. ve ark. 2010).

Doktora çalışmasında, bulgularımıza göre, RAS grubu bireylerin %10,44'ü, sağlıklı kontrol grubu bireylerinin ise %31,0'ı sigara içmektedirler. RAS grubu hastaların %89,55'i sigara içmeyen bireylerden oluşurken, sağlıklı kontrol grubu bireylerinin %69,0'ı sigara içmeyen bireylerden oluşmaktadır. RAS grubu hastaların sigara içme durumları, kontrol grubu bireylerin sigara içme durumları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, RAS grubunda sigara içen hastaların sayısının (n=7), kontrol grubu sigara içen bireylerin sayısına (n=13) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu bulunmuştur $\chi^2=8,341$ $p=0,015$ ($p<0,05$). Bizim bulgularımız, RAS grubunda sigara içen bireylerin sayısının, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla az olması nedeniyle, araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

RAS grubu bireylerin %7,46'sı, sağlıklı kontrol grubu bireyelerinin ise %23,8'ı alkol kullanmaktadır. RAS grubu hastaların %92,53'ü alkol kullanmayan bireyelerden oluşurken, sağlıklı kontrol grubu bireyelerinin %76,2'si alkol kullanmayan bireyelerden oluşmaktadır. RAS grubu hastaların alkol kullanma durumları, kontrol grubu bireyelerin alkol kullanma durumları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, RAS grubunda alkol kullanan hastaların sayısının (n=5), kontrol grubu alkol kullanan bireyelerin sayısına (n=10) göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az olduğu bulunmuştur $\chi^2=7,123$ $p=0,028$ ($p<0,05$). Alkol tüketimi ve RAS sıklığı ile ilgili olarak yapılan literatür taramasında sadece bir çalışmaya rastlanmıştır. Grady D. ve ark.1992 yılında yaptıkları bir çalışmada alkol tüketimi ile RAS sıklığı arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Grady D. ve ark. 1992). Ancak bulgularımıza göre alkol tüketiminin de, sigara içimi gibi RAS sıklığı ile ilgili negatif bir ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, ülseratif kolit, Behçet hastalığı, Reiter sendromu ve MAGIC sendromu gibi bazı sistemik hastalıklarda, hastalığın vücudun çeşitli bölgelerinde görülen semptomlarına ek olarak erken tanıya yardımcı olan, ağız mukozasında RAS benzeri oral ülserasyonların görülebildiği bilinmektedir (Laskaris G. 1998 pp.101-137; Scully C. ve ark. 2003; Jurge S. ve ark. 2006). Tunes RS. ve ark. 2008 yılında yaptıkları kesitsel çalışmada, 50 RAS hastasında Behçet hastalığı görülme oranını araştırmışlar ve BH görünen bireyelerin sayısının sadece 1 (%2) olduğunu bildirmişlerdir (Tunes RS. ve ark. 2008). RAS ve Behçet hastalığının ilişkisini araştıran benzer çalışmaların bulunduğunu (Cakir N. ve ark. 2004; Azizlerli G. ve ark. 2003) fakat bu ilişkinin aydınlatılması amacıyla yapılacak çalışmaların sayıca artmasının ve daha geniş kapsamlı incelemeler yapılmasının bu ilişkinin daha iyi anlaşılmasını mümkün kılabileceğini bildirmişlerdir. Lähteenoja H. ve ark., 1998 yılında 128 çölyak hastasında oral mukozal değişiklikleri inceledikleri çalışmalarında, 128 bireyin %80'inde oral mukozal değişikliklerin görüldüğünü bildirmişlerdir (Lähteenoja H. ve ark., 1998). Olası bir karışıklığı önlemek için doktora çalışmasında, aktif, inaktif RAS grubunda ve kontrol grubunda herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyeler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Doktora çalışmasında, RAS'ın şiddetinin değerlendirilmesi, USS anketi kullanılarak yapılmıştır. Ankete göre değerlendirme şu şekilde yapılmıştır; 0 = ülser yok, 1 = 1 ülser, 2 = 2 ülser 3= 3 ve 3'ten fazla ülser; ülser süresi; 0= 0 gün, 1= 7 günden az, 2= 7 gün, 3= 7 günden fazla; ülsersiz period; 0 = 30 günden fazla, 1 = 15-29 gün arası, 2 = 1-14 gün arası, 3 = ülsersiz period yok; lokalizasyon; 0= ülser yok, 1= oral mukozanın bir bölgesinde, 2 = oral mukozanın 2 bölgesinde, 3 = oral mukozanın 2'den fazla bölgesinde; ağrı; 0 = ağrı yok, 1 = hafif ağrı, 2 = orta derecede ağrı, 3 = şiddetli ağrı. USS değerleri, 0 ile 15 arasında değişmektedir. 15 en yüksek değerken 0 en düşük şiddet değeridir (Koray M. 2009). Bulgularımıza göre, yapılan istatistiksel analizde, aktif RAS grubundaki USS değerleri (ort=14,03±2,83), inaktif RAS grubundaki USS değerleri (ort=11,63±1,89) t-testi ile karşılaştırıldığında, aktif RAS grubu değerlerinin, inaktif RAS grubu değerlerine göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur (t=4,04 p=0,000). Sağlıklı kontrol grubunda herhangi bir ülser olmadığı için USS değeri 0 olarak kabul edilmiştir. Yapılan ikili karşılaştırmalarda her üç grubun da USS değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark vardır (f=603,76 p=0,000). USS ye göre ülser siddeti aktif RAS grubunda inaktif RAS grubuna göre daha yüksektir. RAS'ın etyolojisi tam olarak açıklığa kavuşmadığından, tedavi de amacın ülserlerin sıklığının, şiddetinin azaltılması olduğu bilinmektedir (Scully C. ve ark. 2003; Lynde CB. ve ark. 2009). RAS tedavisi ile ilgi yapılan çalışmalarda, tedavinin etkinliği USS ile değerlendirilmektedir. Koray M. ve ark., beta-glukanın RAS tedavisinde, ilacın etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında USS'den faydalanmışlardır. Bir immunmodülatör olan beta-glukanın, RAS tedavisinde plasebo grubuna göre anlamlı bir şekilde USS'yi azalttığı bildirilmiştir (Koray M. ve ark. 2009).

Koray M. ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada, 42 minor RAS hastasının tedavisinde, topikal bir ajan olan Stomatovis® (molohe, aloa vera, d-panthenol ve vitamin A,E içerir) ve Kenacort-A orabase® (triamcinalone asetonid) oral pomad kullanımının sonuçlarını, USS değerlerini kullanarak karşılaştırmışlar. Her iki tedavi seçeneğinde de USS değerlerinin benzer şekilde azaldığı rapor edilmiştir ve Stomatovis®'in RAS semptomlarını azaltmada etkili ve güvenilir bir topikal ajan olduğu bildirilmiştir (Koray M. ve ark 2013). Doktora çalışmasında aktif RAS grubunda yüksek olarak bulunan USS değeri, lezyonların şiddeti göz önüne alındığında beklenen bir durumdur ve araştırmacıların bulgularını destekler niteliktedir.

Kalprotektin, lökosit, makrofaj ve epitel hücreleri tarafından üretilen, MRP8 ve MRP14 olarak adlandırılan ve kalsiyum bağlayan iki alt gruptan oluşur. Antibakteriyel ve antiinflamatuvar olarak iki ana görevi olduğu bildirilmiştir (Striz I. ve ark. 2004). Kalprotektinin, insan vücudunda birçok hücre, doku ve vücut sıvılarında bulunduğu bildirilmiştir (Dale I. ve ark. 1985). Cuida M ve ark., stimule edilmiş ve edilmemiş tükürük kalprotektin seviyelerini incelemişler ve parotis, submandibular, sublingual ve minor tükürük bezlerinden kaynaklanan stimule tükürükteki kalprotektin miktarının, stimule edilmemiş parotis kaynaklı tükürüğe oranla daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir (Cuida M. ve ark. 1995). Bizim araştırmamızda da bütün çalışma gruplarında stimule edilmemiş tükürük örnekleri incelenmiştir.

Kalprotektinin enflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir mediator olduğu, birçok enflamatuvar hastalıkta, (romatoid artrit, kistik fibrozis, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematoz ve kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı) kalprotektin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Madland TM. ve ark. 2002; Leach ST. 2007; Striz I. ve ark. 2004). Doktora çalışmasında, aktif, inaktif RAS grubunda ve kontrol grubunda herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle, çalışma gruplarında, tükürükte yükselmiş olarak bulunan kalprotektin seviyesinin sistemik hastalıklara bağlı olarak değil RAS'ın enflamatuvar etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Periodontal hastalıklar, çeşitli bakterilerin sebep olduğu enflamatuvar durumlardır (Socransky SS. 1970). Yapılan çeşitli çalışmalarda da periodontal hastalıklı bireylerin diş eti oluğu sıvısından alınan örneklerde kalprotektin seviyesinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Kido J. ve ark. 1998; Farina R. ve ark. 2011; Sun X. ve ark. 2011). Sun X. ve ark. 2011 yılında yaptıkları çalışmada, agresif periodontitisli bireylerin ve sağlıklı kontrol grubu bireylerin kalprotektin seviyeleri incelenmiş ve agresif periodontitisli bireylerin kalprotektin seviyelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Sun X. ve ark. 2011). Doktora çalışmasında, but tip enflamatuvar durumlardan etkilenmemek için dişeti rahatsızlığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Bulgularımıza göre, yapılan istatistiksel analizde tükürük kalprotektin ortalama değerleri, Aktif RAS Grubunda 2458,6 (±440,92), İnaktif RAS Grubunda 2279,1 (±399,93) ve Kontrol Grubunda 2159,2 (±427,27) olarak ölçülmüştür. Yapılan

istatistiksel analizde, Aktif RAS Grubunun, İnaktif RAS Grubundan ve Kontrol Grubundan, İnaktif RAS Grubunun da Kontrol Grubundan iatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur ($f=4,776$, $p=0,010$)

Doktora çalışmamızda, yapılan istatistiksel analizlerde bütün çalışma gruplarında yaş ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış, yaş ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f= 0,17$ $p=0,841$). Kalprotektin ve yaş ilişkisi ile ilgili olarak yapılan literatur taramasında, Joshi S. ve ark 2010 yılında yaptıkları bir araştırmalarında, sağlıklı bireylerin feçeslerindeki kalprotektin seviyelerin 9 yaş altı ve 60 yaş üstü bireylerde 10-59 yaş aralığına göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma gruplarımızda yaş ortalaması 30 yaş civarında olduğu için, tükürük kalprotektin seviyeleri ile yaş arasında bir fark bulunamadığını düşünmekteyiz.

Yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında cinsiyet ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış, cinsiyet ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p>0,05$). Yapılan literatur taramasında kalprotektinin cinsiyetle ilişkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çobanoğlu N. ve ark. 2012 yılında 97 ilkokul çocuğunda yaptıkları çalışmalarında, sigara içilen bir evde yaşayarak pasif içici olan çocukların serum kalprotektin değerlerinin, sigara içilmeyen evde yaşayan çocuklarınkine kıyasla daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Doktora çalışmamızda, yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında sigara kullanımı ve tükürük kalprotektin değeri karşılaştırılmış sigara ile tükürük kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f=0,396$ $p=0,530$). Sigara içiminin serum kalprotektin seviyesinde bir artışa sebep olmasına rağmen, tükürük seviyesinde etkili olamayabileceği düşüncesindeyiz. Aynı zamanda araştırmacıların çalışma grubunun yaş ortalaması 8,4 iken doktora çalışması yaş grubu ortalaması 30,42'dir. Sigara içiminin erken yaşlarda kalprotektin seviyelerini etkilerken ileri yaşlarda etkili olmayabilir. Kalprotektin seviyesi ile sigara içimi arasındaki kesin ilişkiyi bulmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Doktora çalışmasında yapılan istatistiksel analizde bütün çalışma gruplarında alkol kullanımı ve kalprotektin değeri karşılaştırılmış alkol ile kalprotektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir ($f=0,629$ $p=0,429$). Montalto M. ve ark., 2010 yılında 28 alkolik 40 sağlıklı kontrol grubunda, fekal kalprotektin

seviyelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Montalto M. ve ark. 2010). Yapılan bir diğer çalışmada da, alkolik ve sağlıklı kontrol grupları arasında plazma kalprotektin seviyeleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Homann ve ark. 1995). Doktora çalışmasının bulguları da araştırmacıların bulgularıyla uyum içindedir.

Yapılan istatistiksel çalışmada, Aktif RAS grubu USS değeri ($14,03 \pm 2,83$) ve Aktif RAS grubu kalprotektin değeri ($2458,6 \pm 440,92$) ile İnaktif RAS grubu USS değeri ($11,63 \pm 1,89$) ve İnaktif RAS grubu kalprotektin değeri ($2279,1 \pm 399,93$), sağlıklı Kontrol Grubunun USS değeri (0) ve kalprotektin değeri ortalamasının ($2159,20 \pm 427,27$) korelasyon analizleri yapılmış ve aralarında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tükürük kalprotektin değerleri ve ülserlerin şiddeti ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamamış olmamıza rağmen yaptığımız doktora çalışmasında kalprotektin değerleri ve USS değerleri arasında bir ilişki bulamamış olmamız kalprotektinin enflamatuar olaylarda rol oynamasına rağmen ülserlerin şiddeti ve ağrısından etkilenmediğini akla getirmektedir. Kalprotektinin aslında nelerden etkilendiğini bulmak için, örneğin ülserlerin çapı, ağızda kalma süresi gibi daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Enflamasyonla ilgili birçok olguda arttığı bildirilen kalprotektin ile ilgili dış hekimliği alanında da çeşitli çalışmalar yapılmıştır. (Eversole LR. ve ark. 1993; Kido J. ve ark. 1997; Farina R. ve ark. 2011; Kido J. ve ark. 1998). Eversole ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada, OLP, kandidiyazis, oral kıllı lökoplaki gibi oral mukozanın enflamatuar olgularında, epitel-kalprotektin ilişkisini araştırmışlar, kalprotektin miktarının enflamasyon gözlenen bölgelerde ve mikrobiyal invazyon bölgelerinde, sağlıklı ağız mukozasına göre istatistiksel olarak yüksek miktarda bulunduğunu bildirmişlerdir (Eversole LR. ve ark. 1993). Kalprotektinin enflamatuar reaksiyonlarda önemli bir mediator olduğu görülmüştür. Brun JR. ve ark. kalprotektinin enflamasyon olgularında düzenleyici rolü olduğunu bildirmiştir (Sorg C. 1992; Brun JG. ve ark. 1994). Yine enflamasyonla ilgili birçok patolojik olguda, (romatoid artrit, kistik fibrozis, Crohn hastalığı, sistemik lupus eritematoz ve kronik enflamatuar bağırsak hastalığı) kalprotektin seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Madland TM. ve ark. 2002; Leach ST. 2007). Skaare AB. ve ark. 1996 yılında 30 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada triklosan içeren 3 farklı gargara ve kontrol gargarası kullanmışlar. Oluşan

yeni ülser sayısı, ülsersiz süre ve ağrı incelenmiş. Sonuç olarak triklosan içeren gargara kullanan hastalarda ülser sayısının azaldığı görülmüş ve triklosanın antienflamatuar özelliği sayesinde RAS hastalarında ülser sayısını azalttığı düşünülmüştür (Skaare AB. ve ark. 1996). Romatoid artrit hastalarında plazma ve sinoviyal sıvıda kalprotektin seviyesi normalden yüksek bulunmuştur. Bu veriler kalprotektinin birçok enflamasyon hastalıklarında potansiyel belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. (Dale I. ve ark. 1985).

Sonuç olarak, doktora çalışmasında tükürük kalprotektin seviyeleri ile yaş, cinsiyet, sigara içimi, alkol tüketimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. RAS'ın şiddetinin bir göstergesi olan USS değerleri ile de tükürük kalprotektin değeri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak Aktif RAS Grubunun tükürük kalprotektin değeri, İnaktif RAS Grubu ve Kontrol Grubundan, İnaktif RAS Grubunun tükürük kalprotektin değeri de Kontrol Grubu tükürük kalprotektin değerinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir. Bulgularımıza dayanarak, enflamatuar hastalıklarda potansiyel belirleyici olabileceği birçok literatürde gösterilmiş olan kalprotektinin, etyolojisi hala kesin olarak bilinmeyen RAS'larda etkili olduğu gösterilmiştir. Biz doktora çalışmamızın bulgularına dayanarak daha önce yapılmamış olan ve enflamatuar reaksiyonlarda önemli bir mediatör olduğu gösterilen kalprotektinin RAS ile ilişkisini ortaya çıkarmış olduk. Bu durum da RAS'ın etyolojisinde kalprotektinin etkili olduğunu ispatlamaktadır. Ancak bu etkinin mekanizmasının ne olduğu ile ilgili kesin bilgilere ulaşmak için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Akintoye SA, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin N Am* 49: 2005; 31–47
2. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K, Papanayotou P. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2005; 11(1): 22-6.
3. Alidaee MR, Taheri a, Mansoori P, Ghodsi SZ: Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;153(3):521-525.
4. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC: Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *JEADV* 2007;21: 1019-1026.
5. Altinor S, Öztürkcan S, Hah MM: The effects of colchicine on neutrophil function in subjects with recurrent aphthous stomatitis. Letter to editor. *JEADV* 2003;17: 469-470.
6. Anand V, Gulati M, Govila V, Anand B. Low level laser therapy in the treatment of aphthous ulcer. *Indian J Dent Res* 2013; 24: 267-70.
7. Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir TA, Erdoğan SŞ, Ufacık H: Rekürrent aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. *Türkderm* 2006;40(2):60-62
8. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002;8(3):173–6.
9. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gul A, Tutkun IT, Kulac M et al Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003 42(10):803–806
10. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.
11. Banskota AH et al. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res* 2001; 15: 561–571

12. Becerik S, Gürkan A, Afacan B, Özgen V, Atmaca H, Toz H, Atilla G, G Emingil G. Gingival Crevicular Fluid Osteocalcin, N-Terminal Telopeptides, and Calprotectin Levels in Cyclosporin A-Induced Gingival Overgrowth. *J. Periodontol* October 2011
13. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2003;9: 287–291.
14. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112(4):365-369.
15. Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, et al. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent.* 1997;18: 1116-1118,1120-1122,1124.
16. Bolotin D, Petronic-Rosic V. Dermatitis herpetiformis. Part II. Diagnosis, management, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1027-33
17. Bonnetblanc JM, Royer C, Bedane C. Thalidomide and recurrent aphthous stomatitis: A follow-up study. *Dermatology.* 1996;193:321-3.
18. Boras VV, Lukac J, Brailo V, Picek P, Kordic D, Zilic IA. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006; 35: 241–243.
19. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, Le Brun V, De Vencay P, Bernard P, Bonnetblanc JM., Role of drug exposure in Aphthous Ulcers: A Case-control Study. *Br J Dermatol.* 2000. Dec;143: 1261-1265.
20. Brader I. The treatment of aphthosis with the Nd: YAG laser. *Quintessenz J* 2008;2: 77-86.
21. Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol, MK. Distribution of a formalinresistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues. II. Normal and aberrant occurrence in various epithelia. *Am. J. Clin. Pathol.* 1987; 87, 700– 707.

22. Brun JG, Ulvestad E, Fagerhol MK, Jonsson R. Effects of human calprotectin (LI) on in vitro immunoglobulin synthesis. *Scand J Immunol* 1994;40: 675-80.
23. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134(7):827-831.
24. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J* 2006;27(3):381-384.
25. Caglayan F, Yilmaz B. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. Cilt:19, Sayı: 1, 2009, Sayfa: 47-54.*
26. Cakir N, Dervis E, Benian O, Pamuk ON, Sonmezates N, Rahimoglu R et al Prevalence of Behcet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 22(4 Suppl 34):S53-S55; 2004.
27. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent*. 2002 Mar-Apr; 50(2):157-66.
28. Cawson RA, Odell EW. Diseases of the oral mucosa: Noninfective stomatitis. In: Cawson RA, Odell EW, 8th ed: *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 192-196.
29. Cimen MYB, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis *Clinical and Experimental Dermatology*, 28, 647-650
30. Cobanoglu N, Dalkan C, Galip N, Tekguc H, Uncu M, Bahceciler NN. Is Calprotectin a marker of tobacco smoke related inflammation? A pilot study in children. *Inhalation Toxicology*,2012;24(8):486-491.
31. Collier PM, Neill SM, Copeman PWM. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992; 126: 185-188.
32. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *JEADV* 2010, 24, 667-673

33. Dale I, Brandtzaeg P, Fagerhol MK, Scott H, Distribution of a new myelomonocytic antigen (L1) in human peripheral blood leukocytes *Am J Clin Pathol* 1985; 84: 24-34.
34. Dolby AE. Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology* 1969; 17: 709–714.
35. Domingue GJ, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2): 320-344.
36. Eduardo Gomes Ferraz, Elisângela de Jesus Campos, Viviane Almeida Sarmentó, DDS, Luciana Rodrigues Suva. The Oral Manifestations of Celiac Disease: Information for the Pédiatrie Dentist. *Pediatr Dent* 2012;34:485-8) Dec 2. 2011
37. Eisen D, Lynch DP. Selecting Topical and Systemic Agents for Recurrent Aphthous Stomatitis. Volume 68, September 2001.
38. Embery G, Waddington R. Gingival Crevicular Fluid: Biomarkers of Periodontal Tissue Activity. *Adv Dent Res* 8(2):329-336, July, 1994
39. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *CMA JOURNAL/OCTOBER 4, 1975/VOL. 113*
40. Erganis O 2003 *Oral Mikrobiyoloji ve immunoloji*. Nobel Tip Kitabevleri.pp. 143-147.
41. Eversole LR, Miyasaki KT, Christensen RE. The distribution of the antimicrobial protein, calprotectin in oral keratinocytes. *Arch. Oral Biol.* 1992; 37, 963–968.
42. Eversole LR. Miyasaki KT. Christensen RE: Keratinocyte expression of calprotectin in oral inflammatory mucosal diseases. Keratinocyte expression of calprotectin in oral inflammatory mucosal diseases. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 303-7.
43. Fagerhol MK. Nomenclature for proteins: is calprotectin a proper name for the elusive myelomonocytic protein? *J Clin Pathol: Mol Pathol* 1996;49:M74-M79

44. Fariba I, Taghi G, Mazdak ES, Maryam T, Hossein SA., Shahla E, Zabiholah S. The efficacy of 3% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel base for treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS): A double blind study. *Egyptian Dermatology Online Journal* 1 2005; (2): 4.
45. Farina R, Guarnelli ME, Figuero E, Herrera D, Sanz M, Trombelli L. Microbiological profile and calprotectin expression in naturally occurring and experimentally induced gingivitis. *Clin Oral Invest* 2011
46. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26: 728–32.
47. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration– aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 18: 949-962.
48. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(3): 129-32.
49. Gallo CB, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009;64(7): 645-8.
50. Garcia BG, Cardoso MF, de Faria O, Gomez RS, Mesquita RAA Case Report of Pernicious Anemia and Recurrent Aphthous Stomatiti, *J Contemp Dent Pract.* 2009 Mar 1;10(2):83-9.
51. Ghodratnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med* 1997;26(4):192–7.
52. Gonul M, Gul U, Cakmak SK, et al. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *EJD.* 2007;17: 97-8.
53. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992 Oct. 74 (4):463-5

54. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ, Armitage GC: Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985;14(8):592-602.
55. Greenberg MS. Ulcerative, vesicular, and bullous lesions 2003; 63-67.
56. Greenberg MS, Glick M (eds): *Burket's Oral Medicine, Diagnosis and Treatment Tenth Ed.* BC Decker Inc, Ontario, 2003; 50-85.
57. Grinspan D, Blanco GF, Agüero S: Treatment of aphthae with thalidomide *J Am Acad Dermatol* 1989;20(6): 1060-1063.
58. Guven O. 1995 *Agiz Hastaliklari ve Cene Cerrahisinde Immunoloji.* Ankara Uni. Dis Hekimligi Fak. Yayinlari yayin no:14 Ankara Universitesi Basimevi. Sayfa15-22.
59. Handa R, Bailoor DN, Desai VD, Sheikh S, Goyal G. A study to evaluate the impact of examination stress on recurrent aphthous ulceration in professional college students in Jaipur district. *Minerva Stomatol.* 2012 Nov-Dec;61(11-12):499-507.
60. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry.* 2000; 55: 481–504
61. Herlofson BB, Barkvoll P. *Acta Odontol Scand.* The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. 1996 Jun;54(3):150-3.
62. Hidalgo FR, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Diseases* 2004; 10, 335–345
63. Homann C, Garred P, Graudal N, Hasselqvist P, Christiansen M, Fagerhol MK, Thomsen AG. Plasma calprotectin: A new prognostic marker of survival in alcohol-induced cirrhosis. Volume 21, Issue 4, April 1995, Pages 979–985
64. Huling LB, Baccaglioni L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2012 Feb;41(2):149-52.

65. Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwt S, Phornphutkul K: Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci* 2003;45(2):107-110.
66. Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLAB52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:184–7.
67. Jacqueline WM, Sarmadi M, Niki M. Moutsopoulos. Oral Manifestations of Systemic Autoimmune and Inflammatory Diseases: Diagnosis and Clinical Management. *J Evid Base Dent Pract* 2012;S1:265-282.
68. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *2002 Oral Dis* 8: 218–223.
69. Johne B , Fagerhol MK, Lyberg T, Prydz H, Brandtzag P, Naess-Andresen CF, Dale I. Functional and clinical aspects of the myelomonocyte protein calprotectin. *I Clin Pathol:Mol Pathol* 1997;50:1 13-123
70. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR: Mucosal diseases series number IV. Recurrent aphthous stomatitis *Oral Dis* 2006; 12:1-21.
71. Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem* 2010 47: 259
72. Keenan AV, Spivakovksy S. Stress associated with onset of recurrent aphthous stomatitis. *Evid Based Dent*. 2013 Mar;14(1):25.
73. Khandwala A, Van Inwegen RG, Alfano MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers, I: clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83: 222-230.
74. Khayyal MT. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food products as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:93–102
75. Kılıçbay F, Kılıç S. Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı) *Güncel Pediatri* 2004; 2: 64-68.

76. Kido J, Abe K, Yatsushiro S, Bando M, Hiroshima Y, Nagata T, Ooie T, Tanaka M, Kataoka M. Determination of calprotectin in gingival crevicular fluid by immunoassay on a microchip, Clin Biochem, clinbiochem.2012.05.009 / 2012
77. Kleinman DV, Swango PA, Niessen LC. Epidemiologic studies of oral mucosal conditions—methodologic issues. Community Dent Oral Epidemiol 1991;19 (3):129–40.
78. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986–87. Community Dent Oral Epidemiol 1994; 22: 243–253.
79. Koray M. Aktif ve İnaktif Dönemdeki Minör Rekürrent Aftöz Stomatitli Hastaların, Ağız Sağlığıyla ilişkili Yaşam Kalitesi ve Anksiyete Seviyelerinin Değerlendirilmesi. İstanbul. 2008. İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.
80. Koray M, Ak G, Kürklü E, Tanyeri H, Aydın F, Savran-Oguz F, Temurhan S, Ciltci H, Carin M, Onal A.E, Ozdilli K. The Effect of β -Glucan on Recurrent Aphthous Stomatitis. The Journal of Alternative and Complementary Medicine 15(2):111-112; 2009.
81. Koray M, Ofluoğlu D, Erden S, Özgül M, Kalayoğlu-Beşışık S, Tanyeri H.: The evaluation of the incidence of recurrent aphthous lesions in patients with haematinic deficiencies. Oral Diseases Volume 16 Issue: 6 Pages: 545 Sep; 2010.
82. Koray M, Ofluoğlu D, Altın N, Somtürk E, Tanyeri H.: Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Oral Diseases Volume 16 Issue: 6 Pages: 546-547 Sep 2010.
83. Koray M, Ucem F, Ofluoglu D, Oral AE, Tanyeri H. Comparison of Hyben-x Containing Agent and Triamcinolone Acetinoide in the Treatment of RAS. Oral Diseases (18) Supll 1, 10:2012.
84. Koray M, Ofluoğlu D, Ucem F, Senel N, Onal EA, Yaltırık M, Tanyeri H. Comparison of a novel mouthwash with benzydamine-hydrochloride in the treatment of RAS. Oral Diseases (18) Supll 1, 10:2012.

85. Koray M, Özgül M, Ofluoğlu D, Saruhanoğlu A, İşsever H, Tanyeri H: The Effect of a New Topical agent on recurrent aphthous stomatitis. *Balk J Stom.*, 2013; 17:44-47
86. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2010 May;39(5):420-3.
87. Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Yu , Bankova V, Christov R, Popov S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographical origin. *J Ethnopharmacol* 1999; 64: 235–240
88. Lamster IB, Oshrain RL., Harper D.S., Celenti RS., Hovliaras C A., Gordon J M. August Enzyme Activity in Crevicular Fluid for Detection and Prediction of Clinical Attachment Loss in Patients with Chronic Adult Periodontitis. 1988, Vol. 59, No. 8, Pages 516-523.
89. Laskaris G: Pocket atlas of oral diseases, New York, Thieme. 1998, 114-116.
90. Leach ST, Yang Z, Messina I et al. Serum and mucosal S100 proteins, calprotectin (S100A8/S100A9) and S100A12, are elevated at diagnosis in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2007;42: 1321–1331.
91. 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(3, pt 1):500-508.
92. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martos N. Hematological study of patients with aphthous stomatitis. *International Journal of Dermatology* 2014, 53, 159–163
93. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers R.S. Successful Treatment of Complex Aphthosis with Colchicine and Dapsone. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):273-276
94. Madland TM, Hordvik M, Haga HJ, Jonsson NR, Brun JG. Leukocyte protein calprotectin and outcome in rheumatoid arthritis. A longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2002;31: 351–354.

95. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol.* 1992;80: 455–8
96. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C: Recurrent aphthous stomatitis revisited: clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *Oral Pathol Med* 2007; 36: 615-20.
97. McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine Tob Res* 2004; 6: 655–9.
98. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43: 886-91.
99. Miller MF, Ship II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:532-537
100. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49(5): 409–12
101. Montalto M, Galloa A, Ferrullia A, Viscaa D, Campobassoa E, Cardonea S, Ferruccio D'Onofrioa, Santoroa L, Covinob M, Mirijelloa A, Leggioa L, Gasbarrinia G, Addoloratoa G. Fecal calprotectin concentrations in alcoholic patients: a longitudinal study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2011; 23: 76–80
102. Mumcu G, Cimilli H, Karacayli U, Inanc N, Ture-Ozdemir F, Eksioglu-Demiralp E, Ergun T, Direskeneli H. Salivary levels of antimicrobial peptides Hnp 1-3, LI-37 and S100 in Behcet's disease. *Archives of oral biology* 57, 2012; 642-646.
103. Mumcu G, Cimilli H, Karacayli U, Inanc N, Ture-Ozdemir F, Eksioglu-Demiralp E, Ergun T, Direskeneli H, Salivary levels of HNP 1–3 are related to oral ulcer activity in Behcet's disease. *International Journal of Dermatology* 2013, 52, 1198–1201.

104. Murray B, Biagioni PA, Lamey P.J. The efficacy of amelxanox OraDisc™ on the prevention of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35: 117-22
105. Murthy AR, Lehrer IR, Harwig SLS, Miyasaki, T. K. In vitro candidastatic properties of the human neutrophil calprotectin complex. *J. Immunol.* 1993; 151, 6291–6301.
106. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J et al. Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29: 375–380.
107. Natah SS, Konttinen 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.
108. Nolan A, Lamey PJ, Millgan KA, Forsyth A: Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20(10):473-375
109. Nq CS., Hogan P., McKenzie S., Gibbs H., Strutton G., Wong R. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome complicated by aneurysmal aortitis. *J. Clin Rheumatol* 2007 Aug; 13(4);221-3.
110. Özbalkan Z, Apras Bilgen S. Behcet hastalığı. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 14-20
111. Özden Otan F. Tekrarlayan Aftöz Ülserasyonlar ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt: 11 Sayı: 2* 2008.
112. Pakfetrat A., Mansourian, A., Momen-Heravi, F., Delavarian, Z., Momen-Beitollahi, J., Khalilzadeh, O., Basir-Shabestari, S., (2010) Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double blind randomized clinical trial. *Clinic & Investigative Medicine*, 33, E189-E195.
113. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993;22(2): 64–8.

114. Pedersen A, Madsen HO, Vestergaard BF, Ryder LP. Varicellazoster virus DNA in recurrent aphthous ulcers. *Scand J Dent Res* 1993; 101(5): 311-3.
115. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Jul;102(1):35-9.
116. Piskin S, Sayan C, Durukan N, et al. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 66–67.
117. Pongissawaranun W, Laohapand P: Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19: 52-3.
118. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent Aphthous Stomatitis *CROBM* 1998 9: 306.
119. Porter SR, Scully C. Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 1991 Jul 16(4):235-43.
120. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2000; 18(5):569-578.
121. Rogers RS III, Hutton KP. Screening for hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol* 1986; 27: 98–103.
122. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Dec;16(4):278-83.
123. Roset AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H., Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J. Gastroenterol* 1992; 27: 793-798.
124. Ruah CB, Stram JR, Chasin WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:671-5.
125. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002; 73(1):S21–S29).

126. Ryckman C, Vandal K, Rouleau P et al. Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. *J Immunol* 2003;170:3233–3242.
127. Sahba S, Mohammadalipour Sh. Evaluation of the Effects of Chamomill Mouthrinse on Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran* (2005; Vol: 2, No.4)
128. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin Oral Invest* (2007) 11:143–147
129. Sander J, Fagerhol MK, Bakken JS, Dale I. Plasma levels of the leucocyte L1 protein in febrile conditions: relation to aetiology, number of leucocytes in blood, blood sedimentation reaction and C-reactive protein. *Scand J Clin Lab Invest* 1984 Jun; 44. 357-62.
130. Santis HR: Aphthous stomatitis and its management. *Curr Opin Dent* 1991;6;763-768.
131. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Therapeutics and Clinical Risk Management*.2010
132. Savage NW, MahanondaR, Seymour GJ, Bryson GJ, Collins RJ. The proportion of suppressor-inducer Tlymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1988; 17: 293–297.
133. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula KF, et al. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* Oct1997;84(4):356-61
134. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*. 1989;18:21-27.
135. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15: 185- 205.

136. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F: The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134:200-207.
137. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol.* 2002; 29(5):267-279.
138. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389- 393.
139. Sharon-Buller A, Mordechai S: CO₂-laser treatment of ulcerative lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;97: 332-334.
140. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996: 81: 141-7.
141. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M: Recurrent Aphthous stomatitis *Quintessence Int.* 2000: 31: 95-112
142. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol.* 1996 Aug;23(8):778-81.
143. Słebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postępy Dermatol Alergol* 2013; XXX, 2: 96–102.
144. Smith VL, Kaetzel MA, Dedman JR. Stimulus response coupling: the search for intracellular calcium mediator proteins. *Cell Regulation.* 1990: Vol. 1, 165-172.
145. Socransky SS. Relationship of Bacteria to the Etiology of Periodontal Disease. *J Dent Res.* 1970: 49: 203-222.
146. Sohnle PG, Collins-Lech C, Wiessner J H Antimicrobial activity of an abundant calcium-binding protein in the cytoplasm of human neutrophils. *J Infect Dis* 1990: 163: 187-92.
147. Sohnle, PG, Collins-Lech C, Wiessner J H. The zinc-reversible antimicrobial activity of neutrophil lysates and abscess fluid supernatants. *J. Infect. Dis.* 1991; 164: 136-42.

148. Sorg C. The calcium binding proteins MRP8 and MRP14 in acute and chronic inflammation. *Behringer Inst Mitt* 1992;91:126-37.
149. Steinbakk M , Naess-Andresen C-F., Fagerhol M.K., Lingaas E., Dale I. , Brandtzaeg P. Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte LI protein, calprotectin. 1990: 336: 763-5.
150. Striz I, Trebichavsky I. Calprotectin—a pleiotropic molecule in acute and chronic inflammation. *Physiol Res* 2004: 53: 245–253.
151. Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking a possible hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011 Aug;77(2):185-7.
152. Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chiang CP. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 2000; 24: 116–122.
153. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor- α level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 111–6.
154. Sun X, Meng H, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen Z, Feng X, Lu R. Analysis of plasma calprotectin and polymorphisms of S100A8 in patients with aggressive periodontitis. *J Periodont Res* 2011; 46: 354–360.
155. Tanyeri H. Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2000. pp:15-35.
156. Taş DA, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(1):89-94.
157. Taylor LJ, Bagg J, Walker DM, Peters TJ. Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 21–25.
158. Tevfik C. Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji pp.746.

159. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd: YAG laser versus medication. *Photomed Laser Surg.* 2009 Feb;27(1):101-6.
160. Thomas DW, Bagg J, Walker DM. The in vitro cytotoxic effect of leukocytes from patients with recurrent aphthous ulceration upon mouse 3T3 fibroblasts. *J Oral Pathol* 1988; 17: 421–425
161. Thornhill M. H, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton M.N, A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007;143:463-0
162. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu Y. Recurrent aphthous stomatiti and smoking *Int J Dermatol.* 2000 May;39(5):358-60.
163. Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control* 2003; 12: 86–88.
164. Ünür M, Doğan-Onur Ö. Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavileri. İstanbul Quintessence Yayıncılık Ltd.Şti. 2003
165. Ünür M, Ofluoglu D, Koray M, Önal E, Tanyeri H: Comparison Of A New Medicinal Plant Extract And Triamcinolone Acetonide In The Treatment Of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Balk J Stom (Baskıda)*
166. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 79–86.
167. Voganatsi A, Panyutich A, Miyasaki KT, Murthy RK. Mechanism of extracellular release of human neutrophil calprotectin complex. *J Leukoc Biol.* 2001 Jul;70(1):130-4.
168. Wardhana EA. Datau. Recurrent Aphthous Stomatitis Caused by Food Allergy. Vol 42/4, October 2010.
169. Wilbelmsen NS, 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: 426–31.

170. Wilkinson MM, Bussuttil A, Hayward C, Brock DJH, Dorin JR, VAN Heyningen V, Expression pattern of two related cystic fibrosis associated calciumbinding proteins in normal and abnormal tissues. *J Cell Sci* 1988; 91: 221-30.
171. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. *JADA*. 1996;127:1202-13.
172. Wray D, Edward A., Abner LN. Role of Mucousal Injury in Initiating Recurrent Aphthous Stomatitis. *British Med. Journal* 1981;Vol. 283.
173. Yücetaş Ş. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. Atlas Kitapçılık Ankara 2005; pp. 351-357.
174. Yunus S. .Assessment of Salivary and Serum Antioxidant Vitamins and Lipid Peroxidation in Patients with Recurrent Aphthous Ulcerations. *Tohoku J. Exp. Med.* 2005; 206, 305-312
175. Zadik Y, Levin L, Shmuly T, Sandler V, Tarrasch R. Recurrent aphthous stomatitis: stress, trait anger and anxiety of patients. *J Calif Dent Assoc.* 2012 Nov;40(11):879-83.
176. Zand N, Ataie-Fashtami L, Djavid GE, Fateh M, Alinaghizadeh MR, Fatemi SM. Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers Med Sci* 2009;24: 515-20.

FORMLAR

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME ONAY FORMU

Çalışmanın Adı: REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARIN, TÜKÜRÜK KALPROTEKTİN SEVİYELERİNİN, SAĞLIKLI KONTOL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILARAK İNCELENMESİ

Çalışmanın Amacı

Aft, günümüzde halen oluşum nedeni bilinmeyen, ağız içinde sık rastlanan, ağrılı, tekrarlayan, tek veya birden fazla oluşabilen iltihapsal bir durumdur. Oluşan aftlar ağızda genellikle 7-10 gün arasında kalırlar. Çıkma nedeni olarak viral/bakteriyel enfeksiyon, genetik faktör, vücut direnci düşüklüğü, demir eksikliği gibi birçok lokal ve sistemik çeşitli etken düşünülmüş fakat halen kesin tek bir neden gösterilememiştir. Aftların nedeni tam olarak açıklığa kavuşmadığı için kesin bir tedavisi de yoktur.

Enflamasyon veya iltihaplanma vücudun her türlü canlı, cansız yabancı etkene verdiği cevaptır. Kalprotektin de enflamasyon olgularında düzenleyici role sahiptir. Dış hekimliği alanında tükürükte kalprotektin bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır.

Bizim çalışmamızın amacı enflamasyon durumlarında önemli bir rolü olduğu gösterilen kalprotektinin, aft oluşumu üzerine etkisinin incelenmesidir.

Yapılacak uygulama: Çalışma için sizden 5 dakika boyunca tükürük istenecektir. Daha sonra tükürükteki kalprotektin değeri belirlenecektir.

Çalışmaya RAS teşhisi konacak 60 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı gönüllü hasta katılacaktır. Gönüllünün veya araştırmacının talebi halinde hiçbir mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir. Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacıya aittir. Bu işlemler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bu işlemlerle ilgili karşılaşabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere gerekirse ulaşabileceklerdir. İsmiğiniz ve kişilik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmada hastalığınız ile ilgili önemli bir bilgiye ulaşırsa size bildirilecektir. Bu formu imzalarsanız bile istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir.

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

<u>Dt.</u> <u>Beril Alkan</u>	<u>İmza/tarih</u>	<u>Hastanın Adı</u> <u>Soyadı</u>	<u>İmza/tarih</u>	<u>Tanık</u> <u>Adı</u> <u>Soyadı</u>	<u>İmza/tarih</u>
Tel: 0212 414 20 20 /30350 veya 30322					

REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİT HASTA TAKİP FORMU

- 1) Hasta grubu: 1. Aktif RAS 2. İnaktif RAS 3. Kontrol Grubu
 2) Adı Soyadı:
 3) Doğum yeri ve tarihi:
 4) Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kadın
 5) Öğrenim durumu:yıl
 6) Medeni durum: 1. Bekar 2. Evli 3. Boşanmış 4. Dul
 7) Ev telefonu ve Adresi:
 8) Memleket:
 9) Mesleğiniz:
 10) Hastalığınızı ne zaman kondu?/...../.....
 11) Şikayetleriniz ne zaman başladı?/...../.....
 12) Sistemik hastalık var mı?:
 13) Hematolojik, gastrointestinal veya dermatolojik hastalık var mı?
 14) Sürekli kullandığınız ilaç ya da ilaçlar ve süresi:
 1. oral lezyon için.....
 2. diğer sebeplerle.....
 15) Sigara kullanıyor musunuz? Evet Hayır Evet ise;paket/gün
 16) Alkol kullanıyor musunuz? Evet Hayır Evet ise;/gün
 17) Ülser özellikleri:



Ülserin özellikleri	Değer 0	Değer 1	Değer 2	Değer 3
Sayı:	Ülser yok	1 ülser	iki ülser	3 ve 3'ten daha fazla ülser
Süre:	0 gün	7 günden az	7 gün	7 günden fazla
Ülzersiz period:	30 günden fazla	15-29 gün arası	1-14 gün arası	Ülzersiz period yok
Lokalizasyon:	Ülser yok	Oral mukozanın 1 bölgesinde	Oral mukozanın 2 bölgesinde	Oral mukozanın 2'den daha fazla bölgesinde
Ağrı:	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta derecede ağrı	Şiddetli ağrı

ETİK KURUL KARARI

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

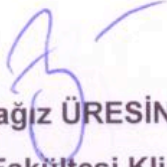
**Sayı : 163****Tarih : 13.02.2013****Konu : Doç.Dr.Meltem Koray**

**Sayın Doç.Dr.Meltem Koray
Diş Hekimliği Fakültesi**

İlgi :Diş Hekimliği Fakültesinin 23/01/2013 gün ve 158-485 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dt.Beril ALKAN'ın yürüteceği 2013/107 dosya numaralı "Rekürrent Aftöz Stomatitli Hastaların, Tükürük Kalprotektin Seviyelerinin, Sağlıklı Kontrol Grubu İle Karşılaştırılarak İncelenmesi" başlıklı tez çalışması kurulumuzun 01/02/2013 tarihli 03 sayılı toplantısında etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof.Dr. A. Yağz ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Beril	Soyadı	Atalay
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	23.01.1983
Uyruğu	TC	TC Kim No	15842373496
Email	Berillalkanmail.com	Tel	5325422619

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak. Ağız Diş Çene Cerrahisi ABD.	
Yük.Lis.		
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2009
Lise	Alman Lisesi İstanbul	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi		
Almanca	İyi	İyi	İyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler :

1. Koray M, Somtürk E, Alkan B, İşsever H, Özcan I, Tanyeri H “The Evaluation Of Oral Candidiasis In Patients With Serum Iron Deficiency”, 2nd Bamfs Congress 5th Acbid International Conference, 25-29 Mayıs, Antalya, 2011
2. Özgül M, Alkan B, Sari N, Erden S, Koray M, Tanyeri H: Wilson’s Disease: Report Of Two Cases, 2nd Bamfs Congress 5th Acbid International Conference, 25-29 Mayıs, Antalya, 2011
3. Koray M, Alkan B, Ofluoğlu D, Tanyeri H: Treatment Of An Extraoral Fistula Caused By Mandibular Deciduous Lateral Tooth With Dens Invaginatus: Case Report. 6th Acbid International Conference, 30 May-4 June, Antalya, 2012
4. Saruhanoğlu A, Alkan B, Soluk Tekkesin M, Koray M, Tanyeri H: Pyogenic Granuloma In Pregnancy (Pregnancy Tumour): Case Report. 6th Acbid International Conference, Antalya, 2012
5. M Koray, B Alkan, M Yaltirik, H Tanyeri: Rapid Treatment Of Alveolar Osteitis With A New Local Haemostatic Agent. 11st Biennial Congress Of Eaom 13-15 Eylül. Atina 2012
6. Koray M, Nedim Ozer, Beril Alkan, Hakki Tanyeri. Maxillary Sinus Floor Augmentation And Immediate Implant Placement In Congenital Adrenal Hyperplasia: Case Report. Idj Special Issue: Abstract Of The 101st Fdi Annual World Dental Congress September 2013, Volume 63. P:281-282
7. Koray M, Turan E, Alkan B, Şenel N: Surgical Excision Of Asymptomatic Pleomorphic Adenoma With Unusual Size For 25 Years At Buccal Mucosa: A Case Report. 2nd Bamfs Congress 7th Acbid International Conference, 29 May-2 June, Antalya, 2013.

8. Koray M, Alkan B, Pekçetin Zs, Şenel N, Tanyeri H: Squamous Cell Carcinoma Of The Tongue In Patient With Masthenia Gravis:A Case Report. 2nd Bamfs Congress 7th Acbid International Conference, 29 May-2 June, Antalya, 2013.

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler:

1. Koray M, Alkan B, Sancaklı E: “Fenestrasyon Defektli Alveolar Sokete Yerleştirilen Immediate Implant: Vaka Raporu, Türk Oral Ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 18. Uluslararası Kongresi, 02-06 Ekim Antalya, 2011

2. Meltem Koray, Gonca Mumcu, Beril Alkan, Hakkı Tanyeri. Total Dişsiz Astalarda İmplant Destekli Sabit Protez Veya Hareketli Protez Uygulamalarının Ağız Sağlığı İle İlişkili Yaşam Kalitesi Üzerine Etkilerinin Karşılaştırmalı İncelenmesi. 4. Ulusal Sağlıkta Yaşam Kalitesi Kongresi, 4-6 Nisan 2013, İzmir

3. Zeynep Seda Pekçetin, Beril Alkan, Emre Turan, Meltem Koray, Hakkı Tanyeri Glikoz- 6 Fosfat Dehidrogenaz Eksikliği Görülen Hastada Alt Dudakta Mukosel Eksizyonu: Vaka Raporu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 21-23 Kasım 2013, İstanbul

4. Beril Atalay, Zeynep Seda Pekçetin, Emre Turan, Neslihan Şenel, Meltem Koray, Hakkı Tanyeri Sert Damakta Diisplazi Gösteren Eritroplaki Lezyonlu Hastada İmplant Uygulaması: Vaka Sunumu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 21-23 Kasım 2013, İstanbul

5. Nazlı Pinar Dörter, Beril Alkan, Emre Turan, Neslihan Şenel, Meltem Koray, Sertan Ergun Süt Diş Çekimi Sonrasında Gelişen Pdhg Ve Lokal Hemostatik Ajan Kullanımı: Vaka Raporu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 21-23 Kasım 2013, İstanbul

6. Emre Turan, Beril Atalay, Zeynep Seda Pekçetin, Neslihan Şenel, Meltem Koray Aktinik Şelitis:İki Vaka Sunumu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 21-23 Kasım 2013, İstanbul

7. Selin Sayginsoy, Emre Turan, Beril Alkan, Neslihan Şenel, Meltem Koray, Hakki Tanyeri İatrojenik Termal Yanık:Vaka Raporu İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi 21-23 Kasım 2013, İstanbul

D. Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler :

1. M. Koray, B. Alkan, D. Ofloğlu, H. Tanyeri. Densinvaginatus Görülen Mandibular Süt Lateral Diş Ait Submental Absenin Tedavisi: Vaka Raporu. Dental Tribune. The World's Dental Newspaper. Turkish Edition.Issn: 1304-6098 Cilt: 10 Sayı:4 Temmuz-Ağustos 2013

2. Saruhanoğlu A, Alkan B, Tekkesin Soluk M, Koray M, Tanyeri H Gebelikte Görülen Piyojenik Granülom (Gebelik Tümörü): Olgu Sunumu , İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi Cilt:47, Sayı:3 Sayfa 50-53, 2013

Özel İlgi Alanları (Hobileri):