

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

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİN PERİODONTAL  
HASTALIKLAR VE HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Duygu GÜLSEREN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**



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

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİN PERİODONTAL  
HASTALIKLAR VE HELİKOBAKTER PİLORİ ENFEKSİYONU  
İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Duygu GÜLSEREN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. AYŞEN KARADUMAN**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan, tez çalışmam süresince katkılarını ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalımızdaki tüm öğretim üyelerine;

Tezimin her aşamasında destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Rahime Meral NOHUTCU ve Dt. Derya KUTSAL'a;

Eğitim hayatım boyunca gösterdikleri anlayış, sabır ve desteklerinden dolayı aileme sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Duygu Gülseren

## ÖZET

**Gülseren D. Rekürren aftöz stomatitin periodontal hastalıklar ve Helikobakter pilori enfeksiyonu ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.** Rekürren aftöz stomatit (RAS), tekrarlayan ülserler ile karakterize oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekte, multifaktöryel olarak geliştiği düşünülmektedir. Bu çalışma, *H.pylori* kolonizasyonunun periodontal hastalıklar ve RAS oluşumunda rol oynayabileceği hipotezini test etmek amacıyla prospektif, karşılaştırmalı ve kontrollü, klinik bir çalışma olarak tasarlandı. 38 RAS hastası ile 43 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunun dental plak *H.pylori* kolonizasyonları değerlendirildi. Değerlendirme, periodontal muayene ile izole edilen dental plağın hızlı üreaz test kitinde oluşturduğu renk değişimine göre yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun periodontal durumları, sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerlerinden oluşan periodontal klinik ölçümler ile değerlendirildi. Hızlı üreaz test sonuçları hasta grubunda 38 hastanın 34'ünde (%89.5) kontrol grubunda 43 kişinin 24'ünde (%55.8) pozitif saptandı. Hızlı üreaz test sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0.002$ ). Periodontal klinik ölçümlerden ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (tümü  $p>0.05$ ). Her iki grupta da hızlı üreaz testi pozitif olanların ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri negatif olanlara göre daha yüksekti. Bu fark kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlıyken (tümü  $p<0.05$ ), hasta grubunda anlamlı değildi (tümü  $p>0.05$ ). Çalışmamız ile RAS etyolojisinde oral *H.pylori*'nin yer aldığı, ayrıca bu mikroorganizmanın periodontal hastalıklara da neden olabildiği ancak periodontal hastalıklar ile *H.pylori* kolonizasyonu arasında bir ilişki olmadığı ortaya konmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Aftöz stomatit, Helikobakter pilori, periodontal hastalıklar, dental plak

## ABSTRACT

**Gülseren D. The relationship of recurrent aphthous stomatitis with periodontal disease and *Helicobacter pylori* infection. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Ankara, 2013.** Recurrent aphthous stomatitis (RAS), characterised by recurrent ulceration, is one of the most common disease of the oral mucosa. Its etiology is unknown but suggested it develops multifactorially. This comparative, controlled and prospective clinical trial was designed to test the hypothesis that *H.pylori* can play a role in developing RAS and periodontal disease. The dental plaque *H.pylori* colonisation of 38 patients with RAS and 43 healthy individuals as control were examined. The determination of *H.pylori* was made according to change in the color of rapid urease test kit which caused the dental plaque isolated with periodontal examination. The periodontal status of patient and control groups was detected with periodontal clinical parameters consisted of periodontal pocket depth, plaque index, gingival index and clinical attachment loss. No any statistically significant difference was found in mean periodontal pocket depth, plaque index, gingival index and clinical attachment loss between patient and control groups (  $p > 0.05$ , for all). The rapid urease test results were positive in 34(89.5%) of 38 patients and in 24 (55.8%) of 43 controls. There was statistically significant difference in rapid urease test results between two groups ( $p > 0.002$ ). In both patient and control groups, the mean periodontal pocket depth, plaque index, gingival index and clinical attachment loss values were higher in positive rapid urease test groups compared with negative ones. The difference in periodontal clinical parameters between rapid urease test positive and negative groups was significant in controls ( $p < 0.05$ ). but nonsignificant in patients ( $p > 0.05$ ). With our study, it was demonstrated that *H.pylori* can be an etiological agent in RAS, additionally this microorganism can lead to periodontal diseases but there is no associatian with periodontal diseases and *H.pylori* colonisation.

**Key words:** aphthous stomatitis, *Helicobacter pylori*, periodontal diseases, dental plaque

**İÇİNDEKİLER**

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Rekürren Aftöz Stomatit	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Klinik Özellikler	4
2.1.5. Tanı	14
2.1.6. Ayırıcı Tanı	15
2.1.7. Tedavi	16
2.2. Periodontal Hastalık	23
2.2.1.Temel Periodontal Anatomi	23
2.2.2.Tanım	24
2.2.3. Dental Plak	26
2.2.4. Periodontal Muayene	28
2.2.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri	30
2.2.6. Patogenezi	34
2.2.7. Sistemik Hastalıklar ile İlişki	36
2.3. Helikobakter Piloni	38
2.3.1. Mikrobiyolojik Özellikleri	38
2.3.2. Enfeksiyon Patogenezi ve İmmünolojisi	39
2.3.3. Dental Plakta Kolonizasyonu	40
2.3.4. Tanı Yöntemleri	43
3. BİREYLER VE YÖNTEM	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Hasta Değerlendirme	46

3.3. <i>H. pylori</i> Tayini	52
3.4. İstatistiksel analizler	53
3.5. Etik kurul izni	54
4. BULGULAR	55
4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri	55
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Periodontal Değerlendirme Sonuçları	61
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özelliklerinin Çalışma Parametreleri ile İlişkisi	65
4.5. Hızlı Üreaz Testi ile Periodontal Klinik Ölçümler Arası İlişki	70
4.6. RAS ile Hızlı Üreaz Testi ve Periodontal Klinik Ölçümler Arası İlişki	72
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	85
7. KAYNAKLAR	88
EKLER	
Ek 1 Dermatolojik Hasta Takip Formu	
Ek 2 Periodontolojik Hasta Takip Formu	
Ek 3 Periodontal Muayene Formu	
Ek 4. Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek 5 Etik Kurulu Değerlendirme Raporu	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	: Acquired immun deficiency syndrome (akkiz immün yetmezlik sendromu)
ATP	: Adenozintrifosfat
BabA	: Blood group antigen-binding adhesion A (kan grup antijenini bağlayıcı adezyon A)
C	: Complement (kompleman)
<sup>0</sup> C	: Celcius (santigrat derece)
cagA	: Cytotoxin associated gen A (sitotoksin ilişkili gen A)
Cag PaI	: Cytotoxin-associated gen pathogenicity island (sitotoksin ilişkili gen patojenite adası)
CMV	: Cytomegalovirus (sitomegalovirüs)
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
C-reaktif protein	: CRP
DİF	: Direkt immün floresan
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EBV	: Epstein-Barr virüs
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
HAART	: Highly active antiretroviral therapy (yüksek etkili antiretroviral tedavi)
Gİ	: Gingival indeks
HHV	: Human herpes virus (insan herpes virüs)
HIV	: Human immun deficiency virus (insan immün yetmezlik virüsü)
HLA	: Human leucocyte antigen (insan lökosit antijeni)
HSP	: Heat shock protein (ısı şok proteini)
H <sub>2</sub> S	: Hidrojen sülfid
HSV	: Herpes simpleks virüs
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
KAK	: Klinik ataşman kaybı

kDa	: Kilodalton
MAGIC	: Ağız ülserleri, genital ülserler, inflame kıkırdak
MHC	: Major histocompatibility (majör doku uygunluk kompleksi)
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NH <sub>3</sub>	: Amonyak
OipA	: Outer inflammatory protein A (Dış inflamatuvar protein A)
PCR	: Polimerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)
PFAPA	: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit
PGE <sub>2</sub>	: Prostaglandin
Pİ	: Plak indeks
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
RAS	: Rekürren aftöz stomatit
RNA	: Ribonükleik asit
SabA	: Sialic acid-binding adhesin A (sialik asit bağlayıcı adezin A)
SCD	: Sondlama cep derinliği
SLS	: Sodyum lauril sülfat
TLR	: Toll like receptor (toll benzeri reseptör)
TNF	: Tümör nekrotize edici faktör
vacA	: Vacuolating cytotoxin A (vacuole edici sitotoksin A)
VZV	: Varisella zoster virüs

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 2.1.</b> Sağlıklı ve patolojik periodontal anatomi	26
<b>Şekil 4.1.</b> Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı	56
<b>Şekil 4.2.</b> Hasta ve kontrol grubunun hızlı üreaz test sonuçlarının karşılaştırılması	63

**RESİMLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 3.1.</b> Periodontal muayenede kullanılan aletler	47
<b>Resim 3.2.</b> Diş yüzeylerinin anatomik isimlendirmesi	48
<b>Resim 3.3.</b> Williams periodontal sond ile cep derinliğinin ölçülmesi	49
<b>Resim 3.4.</b> Hızlı üreaz test kiti	52
<b>Resim 3.5.</b> Dental plak örneklerinin hızlı üreaz test kiti ile değerlendirilmesi	52
<b>Resim 3.6.</b> Hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi	53

## TABLOLAR DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> H.pylori üremesini inhibe eden oral bakteriler	42
<b>Tablo 4.1.</b> Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	55
<b>Tablo 4.2.</b> Hasta grubunda görülen aftların klinik özellikleri	57
<b>Tablo 4.3.</b> Hastaların almakta olduğu tedavilerin yıllık atak sayısına göre dağılımı	58
<b>Tablo 4.4.</b> Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri	59
<b>Tablo 4.5.</b> Hasta ve kontrol grubunun periodontal klinik ölçümleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	62
<b>Tablo 4.6.</b> Hasta grubunun periodontal klinik ölçümleri ve hızlı üreaz test sonuçları	64
<b>Tablo 4.7.</b> Kontrol grubunun periodontal klinik ölçümleri ve hızlı üreaz test sonuçları	65
<b>Tablo 4.8.</b> Hasta grubunda sigara kullanımı ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	66
<b>Tablo 4.9.</b> Hızlı üreaz testi ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	67
<b>Tablo 4.10.</b> Hızlı üreaz testi ile yıllık aft atak sıklığı ve ataktaki aft sayısı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	68
<b>Tablo 4.11.</b> Hızlı üreaz testi ile dişhekimine gitme sıklığı, dişhekimine en son gidiş tarihi ve diş fırçalama alışkanlıkları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	69
<b>Tablo 4.12.</b> Hızlı üreaz testi ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	71
<b>Tablo 4.13.</b> RAS ile hızlı üreaz testi ve periodontal klinik ölçümler arası ilişkisi	72

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral kavitede tekrarlayan ve klinik olarak iyi sınırlı, oval-yuvarlak şekilli, beyaz-sarı psödomembranla kaplı, etrafı eritematöz halo ile çevrili ülserler ile karakterize oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir<sup>1</sup>. Genel popülasyonun hemen hemen %20'sinde görülmekte, prevalansı yaş, etnik köken, çevresel ve sosyoekonomik faktörlere göre değişkenlik göstermektedir<sup>2</sup>. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve multifaktöryel olarak geliştiği düşünülen RAS'da çevresel, sistemik, immünolojik, genetik, besinsel ve mikrobiyal faktörler üzerinde durulmaktadır<sup>3</sup>.

Mikrobiyal faktörlerden *Helicobacter pylori*, RAS'a neden olabileceği düşünülen bakteriyel bir ajandır. *H.pylori*'nin gastrik ve duodenal ülserlerde sık rastlanan bir risk faktörü olması, bu bölge ülserlerinin oral ülserlerle histolojik benzerlik göstermesi ve ayrıca her iki hastalığın da tetrasiklin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermesi nedeniyle RAS'da etken olabileceği öne sürülmektedir. Ancak literatürde RAS ve *H.pylori* arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili sonuçların varlığı nedeniyle bu ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır<sup>4-8</sup>.

Literatür bilgileri ışığında biz de etyolojide oral *H.pylori* kolonizasyonu ile RAS arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi planladık, buna yönelik *H.pylori* kolonizasyonu için uygun mikroaerofilik ortam sağladığı düşünülen dental plaktan örneklemeler yaptık.

RAS'da mikrobiyal faktörlerden *H.pylori*'nin etyolojik rolünü araştırırken diğer yandan da oral mukozanın bir başka hastalığı olan periodontal hastalıklar ile ilişkili olabileceğini düşündük. Periodontal hastalıklar, dişlerin periodontal destek dokusunu etkileyen, bağ doku kaybı olmadan sadece gingival inflamasyonla seyreden gingivitisten çevre bağ doku destrüksiyonu ve kemik kaybı ile giden periodontitise kadar ilerleyebilen bir grup destrüktif ve destrüktif olmayan kronik inflamatuvar hastalığı içermektedir. Bu hastalıkların oluşumunda mikroorganizmalar ve mikrobiyal ürünlerin yanı sıra bunların inflamatuvar ve destrüktif etkisini arttıran çok sayıda lokal ve sistemik faktör de sorumlu tutulmaktadır<sup>9</sup>. Bakteriyel zararlı metabolik ürünlerin salınımı, doğrudan doku hasarına katkıda bulunurken bir yandan da sistemik immün yanıtı aktive etmektedir<sup>10</sup>. Aktive olan immün yanıt aracılığıyla sistemik başka hastalıkların da tetiklenebileceği düşünülmektedir. Biz de

çalışmamızda *H.pylori* enfeksiyonunun periodontal dokularda inflamasyonu tetikleyerek periodontal hastalıklara neden olabileceğini, tetiklenen immün yanıtın da RAS oluşumuna yol açabileceğini düşündük. Ayrıca çalışmamızda *H.pylori*'nin hastalık şiddetini gösteren, aft atak sıklığı ve ataktaki aft sayısı üzerindeki etkisini değerlendirmeyi, hastalarda sigara kullanımı, dişhekimine gitme sıklığı, diş fırçalama, ek oral hijen aracı, gargara kullanımı gibi ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışların oral *H.pylori* kolonizasyonu için bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmeyi planladık. Tüm bu faktörlerin periodontal hastalıklar ile ilişkisini, periodontal hastalıklar için de bir risk faktörü olup olmadığını araştırmayı tasarladık. Ayrıca periodontal hastalıklar ile *H.pylori* arasındaki ilişkiden yola çıkarak RAS oluşumunu tetikleyebileceğini düşündüğümüz RAS, *H.pylori* kolonizasyonu ve periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi de amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rekürren Aftöz Stomatit

#### 2.1.1. Tanım

Yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelen ve Yunanca bir sözcük olan ‘‘aft’’ kelimesi ilk defa Hipokrat (M.Ö 460-370) tarafından oral ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır<sup>11-12</sup>. Aftöz stomatit literatürde, rekürren ülseratif stomatit, rekürren aftöz stomatit, dispeptik ülser, mukofibrinöz stomatit, habitüel aft şeklinde sinonimleri olan, periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan, keskin sınırlı, eritematöz halosu ve gri ya da sarı bir zemini olan, tek veya çok sayıda, yuvarlak veya oval şekilli oldukça ağrılı ülserler ile karakterize bir hastalıktır<sup>13</sup>. Genellikle 7-10 gün içerisinde iyileşmekte, bu süreç içerisinde hastalarda konuşma, yeme ve yutma gücüne neden olarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir<sup>14</sup>.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Popülasyonlarda farklı prevalanslar bildirilmekle birlikte RAS, oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir. Genel popülasyonun ortalama %20'sinde hayatın belli bir döneminde görülebilmektedir. Literatürde farklı çalışmalarda prevalansın erişkinlerde %1 ile % 66, çocuklarda ise %1 ile %40 arasında değiştiğine dair veriler mevcuttur<sup>15-23</sup>. Ülkemizde Çiçek ve ark.nın 11.360 kişiyi içeren çalışmasında, lezyon varlığı olanlar %2.7, iki yıllık hikayesi olanlar %22.8 ve toplam RAS prevalansı %25.5 olarak tespit edilmiştir<sup>24</sup>. Ülserler ilk olarak çocukluk döneminde , en sık da 10-19 yaşlar arasında ortaya çıkmakta, yaş ilerledikçe 3. dekat civarında aft sıklık ve şiddetinde azalma eğilimi görülmektedir<sup>12,15,25</sup>. Sosyoekonomik düzeyi yüksek gruplarda, kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve sınav döneminde öğrencilerde olduğu gibi stres altındaki bireylerde prevalansı daha yüksek olabilmektedir<sup>1</sup>. Beyaz ırkta siyah ırka göre 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir<sup>17</sup>.

Hastaların %40'ından fazlasında aile öyküsü mevcuttur. Hem annede hem de babada RAS varsa çocukta ortaya çıkma ihtimali ortalama %90 iken ebeveynlerin ikisinde de olmaması durumunda %20'ye inmektedir. Aile öyküsü varlığında aftarın

şiddetli seyretmekte ve ortaya çıkış yaşı, daha erken yaşlara inmektedir. Monozigotik ikizlerde RAS sıklığı, dizigotik ikizlere göre yüksek bulunmuştur<sup>26,27</sup>.

### 2.1.3. Klinik Özellikler

RAS, klinik olarak iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli, beyaz-sarı psödomembranla kaplı, etrafı eritematöz halo ile çevrili ülserlerdir. Nadiren kırmızı bir makül veya papül olarak başlayıp hızla klasik ülser formuna dönüşür. Uzun süreli ülserlerde merkezdeki sarı psödomembran yerini gri bir membrana bırakır. Ülserler ağrılıdır ve konuşma, yeme güçlüğüne neden olabilir. Hastalar genellikle lezyonlar ortaya çıkmadan önce başlayan yanma ve karıncalanma gibi prodromal semptomlardan yakınır. Aftöz ülserlerin nonkeratinize ve hareketli mukozayı tutma eğilimleri vardır. Yerleşim yerleri sırasıyla dudak mukozası, yanak mukozası, dil ventral ve laterali, ağız tabanı, yumuşak damak ve orofarinks şeklindedir<sup>28,29</sup>.

RAS klasik olarak ülserin çapı, iyileşme süresi, iyileşme sonrası skar bırakıp bırakmamasına göre minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç başlıkta sınıflandırılmaktadır<sup>15</sup>.

#### *MINÖR AFTÖZ ÜLSERLER*

İlk olarak 1898 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından tariflenen ve bu nedenle Mikulicz aftları olarak da bilinen minör aftöz ülserler, tüm RAS'ların yaklaşık % 75-85'ini oluşturan en yaygın aft formudur<sup>16</sup>. Sayıları 1-5 arasında 5 mm'den küçük çaplı, gri-beyaz psödomembranla kaplı, eritematöz halo ile çevrili ülserlerdir. Genellikle nonkeratinize mukozada özellikle de dudak, yanak ve dil laterallerinde görülürler<sup>17</sup>. Bölgesel lenfadenopati nadiren de olsa lezyonların şiddetine ve sayısına göre eşlik edebilmektedir. Ülserler, 10-14 gün içinde kendiliğinden skar bırakmadan iyileşirken bir yandan yeni ülser oluşumu ile aktivitesini devam ettirebilmektedir<sup>12,15</sup>.

#### *MAJÖR AFTÖZ ÜLSERLER*

İlk kez 1911 yılında Sutton tarafından "Periadenitis Mukoza Nekrotika Rekürens" olarak tariflendiğinden Sutton hastalığı olarak da bilinir<sup>11</sup>. Ülserler sadece mukozayı değil, altındaki minör tükrük bezlerini de tutma eğilimindedirler<sup>16</sup>. Daha

nadir görülen ülserlerdir ve tüm aftöz ülserlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Genellikle pubertede başlangıç gösterir ve kronik rekürrensler şeklinde 20 yıl veya daha uzun süreli olabilir<sup>12</sup>. Tek veya beşten az sayıda, çapı 1 cm'yi aşabilen, minör aftöz ülserlerden daha derin ve ağrılı ülserlerdir, bakteri ve/veya mantarlar ile sekonder olarak enfekte olabilir. İyileşmeleri 6 hafta veya daha uzun sürebilir ve genellikle skar bırakarak iyileşirler<sup>13,14</sup>. Yutma güçlüğü, ateş ve halsizlik eşlik edebilir. Ülserler dudak mukozası, yumuşak damak veya yutak girişine yerleşerek yemek yemeyi ve hastaların beslenme durumunu etkileyebilir<sup>14</sup>.

#### *HERPETİFORM AFTÖZ ÜLSERLER*

Tüm RAS'ların yaklaşık % 5-10'unu oluşturan en nadir aft formudur. Sayıları 100'ü bulabilen, çok sayıda, 2-3 mm çaplı, küçük, yuvarlak, ağrılı, herpes simpleks ülserlerine benzer ülserlerdir. Kullanılan adlandırmaya rağmen herpes virüsler ile ilişkisi yoktur ve herpes ülserlerinden farklı olarak öncesinde vezikül görülmez<sup>14,15</sup>. Bu ülserler birleşerek daha büyük çaplı ve düzensiz sınırlı ülserler oluşturabilirler. Nonkeratinize oral mukozanın her yerinde, sıklıkla da ağız tabanı ve dil ventralinde izlenirken dudaklarda nadiren görülür<sup>16</sup>. Kadınlarda daha siktir ve diğer aft tiplerinin görüldüğü yaşlardan daha ileri yaşlarda, genellikle de 2. ve 3. dekatta ortaya çıkar<sup>13,15</sup>. İyileşmeleri 1-4 haftayı bulabilir, özellikle birleşmiş ülserler skar bırakarak iyileşebilir<sup>13</sup>.

#### **2.1.4. Etyoloji**

RAS, klinik özellikleri iyi bilinen bir hastalık olmasına rağmen etyolojisine yönelik bilgiler sınırlıdır, bu nedenle idiyopatik terimi sıkça kullanılmaktadır<sup>13,16</sup>. Genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli tetikleyicilerin etkisiyle immün disfonksiyona bağlı gelişen, etyolojisinin multifaktöryel olduğu kabul edilen bir hastalıktır<sup>12</sup>.

#### *GENETİK FAKTÖRLER*

Genetik faktörler RAS gelişiminde önemli bir role sahiptir. Hastaların % 40'ında aile öyküsü bulunması ve bu hastalarda ülserlerin daha erken yaşta başlayıp şiddetli seyretmesi, aftöz ülser gelişiminde güçlü bir genetik yatkınlığı

düşündürmektedir<sup>17</sup>. Ebeveynlerde RAS olup olmaması çocuklardaki RAS prevalansını önemli ölçüde etkilemektedir. Hem anne hem baba etkilenmişse çocukta RAS görülme ihtimali %90 iken, her ikisinde de RAS olmaması durumunda %20'ye inmektedir<sup>16,18</sup>.

### *İMMÜNOLOJİK BOZUKLUKLAR*

RAS patogenezinde hücrel immüitenin T hücre ve tümör nekrotize edici faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) aracılığıyla rol oynadığı düşünülmektedir. Temel inflamatuvar medyatör olan TNF- $\alpha$ , nötrofiller üzerindeki kemotaktik etki ve endotel hücre adezyonu aracılığı ile inflamasyonu başlatmaktadır. TNF- $\alpha$ , ayrıca sınıf I majör doku uygunluk kompleksi (major histocompatibility, MHC) antijenlerinin ekspresyonunu uyarmak gibi önemli bazı immünregülasyon olaylarında da görevlidir. RAS lezyonlarının preülseratif ve ülseratif evrelerinde MHC sınıf I ve sınıf II antijenlerinin ekspresyonunun epitelyal bazal tabakada artmış olduğu ve iyileşme ile birlikte bu MHC antijenlerinin hemen hemen hiç kalmadığı saptanmıştır. Bu hücrelerin ülseratif fazda sitotoksik T hücreleri için hedef haline geldiği ve lokal doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Tedavide de endojen TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eden talidomid, pentoksifilin ve levamizol gibi ajanların yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>19,20</sup>.

RAS lezyonlarında, lokal travmaya yanıt olarak geliştiği düşünülen proinflamatuvar medyatörlerden IL(interlökin)-2 ve IL-6 düzeylerinde artma ve antiinflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 düzeylerinde azalma tespit edilmiştir<sup>12</sup>. Genellikle iyileşme sürecinde epitelyal proliferasyonu uyaran IL-10'da azalma RAS lezyonlarındaki gecikmiş reepitelizasyon ve uzamış iyileşme ile ilişkilendirilmiştir<sup>13,22</sup>.

Ayrıca antikor bağımlı hücrel sitotoksisite ve immünkompleks oluşumu ile B lenfosit aracılı mekanizmaların da RAS oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir<sup>13,25</sup>. İmmünkompleksler dolaşımında güvenilir olarak gösterilememiş olsa da lezyonel biyopsi örneklerinde saptanabilmektedir. Direk immün floresan (DİF) tekniği ile yapılan tetkiklerde, RAS'lı hastaların oral mukozalarında immünglobulin (Ig) G, IgM, IgA ve kompleman (complement, C) 3 varlığına rastlanmıştır<sup>13</sup>.

## MİKROBİYAL FAKTÖRLER

Lokal mikrobiyal bir etken, RAS'lı hastalarda neden sadece oral mukozanın etkilendiğini açıklayabilirken ailesel birliktelik dışında aynı anda birden fazla kişide yaygın birlikteliğin görülmemesi, enfeksiyöz temelin çok da olası olmadığını düşündürmektedir<sup>25</sup>.

Oral streptokokların uzun süreden beri RAS patogenezinde direkt patojen olarak veya antijenik stimulus aracılığıyla oral mukoza ile çapraz reaksiyon vererek ülserlere neden olabileceği düşünülmektedir. RAS hastalarının oral mukozalarından L-formu streptokokal bakteriler olan *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus mitis* izole edilmiştir. Bazı çalışmalarda viridans streptokoklara karşı yüksek serum antikor titreleri saptanırken bazı çalışmalarda bununla ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ayrıca, RAS hastalarında *S.sanguis* ve *S.mitis*'e karşı lenfositlerin mitojenik yanıtları kontrol grubundan farklı değildir, bu da RAS'da hücre aracılı patogenezinin baskın olmayabileceğini düşündürmektedir.

RAS hastalarında streptokokal 65-kilodalton (kDa) ısı şok proteini (heat shock protein, hsp) ile 60 kDa insan mitokondrial hsp arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir<sup>30</sup>. *Mycobacterium tuberculosis*'in 65 kDa hsp'sine karşı oluşan monoklonal antikorlar, *S.sanguis* ile reaksiyon vermektedir. Bu da RAS'ın *S.sanguis* antijenlerine karşı T hücre aracılı bir immun yanıt sonucu oluşabileceğini ve mitokondrial hsp ile çapraz reaksiyon vererek oral mukozal hasarı indükleyebileceğini düşündürmektedir<sup>31</sup>.

*Helicobacter pylori*'nin gastrik ve duodenal bölge ülserlerinde sık rastlanan bir risk faktörü olmasından dolayı RAS'da etken olabileceği öne sürülmüş ancak literatürde yer alan çelişkili sonuçlar nedeni ile kanıtlanamamıştır<sup>3</sup>. Elsheikh ve ark., oral kavite ve farinkste tekrarlayan çok sayıda aftöz ülseri olan 146 hastada *H.pylori*'nin muhtemel etken olabileceğini göstermişlerdir<sup>32</sup>. Mansour- Ghanaei ve ark. ise RAS'lı 50 hastanın 26'sında (% 52) serolojik IgG antikor testleri ile *H.pylori* varlığını saptamışlar ancak *H.pylori* deoksiribonükleik asit (DNA) varlığı sadece tek bir hastada (% 2) kanıtlanabilmiştir. Bu nedenle bu çalışmada *H.pylori*'nin RAS'da etken olmadığı öne sürülmüştür<sup>33</sup>. Köktürk ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 29 RAS'lı hasta ve 15 sağlıklı kontrolde enzim bağılı immünoassay yöntemi (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) ile serumda *H.pylori*'ye spesifik IgG ve IgM

antikorları araştırılmış, hastaların % 55.2'sinde IgG, % 3.4'ünde IgM; kontrollerin ise %53.3'ünde IgG pozitifliği tespit edilmiş, IgM pozitifliği saptanamamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır<sup>34</sup>. Filiz ve ark. nın yaptıkları başka bir çalışmada ise benzer şekilde antikor düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmezken, antrumdan ve korpustan endoskopi yoluyla alınan materyallerde histopatolojik olarak *H.pylori* varlığı araştırılmış, RAS'lı hastaların % 83'ünde ve kontrol grubundaki olguların % 64'ünde *H.pylori* varlığı gösterilmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gastrik *H.pylori*'nin gastroözefageal reflü yoluyla oral mukozaya ulaşarak RAS patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmüştür<sup>7</sup>.

RAS etyolojisinde viral ajanların etken olabileceği de ileri sürülmektedir. Sallay ve ark., oral aftlardan adenovirüsleri izole etmişlerdir<sup>35</sup>. Ancak bu virüslerin ağız içinde birçok bölgede yaygın bulunabilmesinden dolayı bu birlikteliğin başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Herpes virus 1-6'nın RAS ile ilişkisi değerlendirilmiş, ancak herpes simpleks virüs (HSV) virionları ve antijenleri aftlarda gösterilememiştir<sup>36,37</sup>. Hussein ve ark., dolaşımdaki mononükleer hücrelerde HSV'ye ait ribonükleik asit (RNA) ve immün komplekslerde HSV-1 tespit etmiş ancak Hooks ve ark.na ait başka bir çalışmada viral enfeksiyonlarda yükselme eğiliminde olan interferon (IFN)- $\gamma$  artışı görülmemiştir<sup>38,39</sup>. RAS hastalarının sadece üçte biri HSV seropozitif ve lezyonlu dokuda polimeraz zincir reaksiyonu (polimerase chain reaction, PCR) ile nadiren saptanabilmektedir<sup>40,41</sup>.

Bazı RAS hastalarında varisella zoster virüs (VZV) IgM ve IgG antikorları yükselebilmektedir ve bu da RAS'da VZV aktivasyonunu akla getirmektedir<sup>42</sup>. Ayrıca lezyonel dokudan VZV deoksiribonükleik asiti (DNA) PCR ile tespit edilebilmektedir ancak bunun kontaminasyon olma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır<sup>43</sup>. Sitomegalovirüs (cytomegalovirus, CMV) antikorları RAS'lı bazı hastalarda yükselmiş, oral ülserlerde CMV DNA'sı tespit edilmiş ancak başka çalışmalarla bu ilişki desteklenememiştir<sup>44-46</sup>. İnsan herpes virüs (human herpes virus, HHV)-6 ve HHV-7 DNA'sı, RAS'da gösterilememiş ancak HHV-8 DNA'sı insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ile ilişkili oral ülserlerde tespit edilmiştir<sup>47</sup>. Epstein-Barr virüs (EBV) preülseratif fazda epitelyal hücrelerde bulunmuştur<sup>48</sup>. Herpes virüslerin genellikle latent olmaları ve sağlıklı

bireylerin oral mukozalarında da bulunabilmeleri nedeni ile bu virüslerin oral lezyonlardan izole edilebilmelerinin klinik ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir<sup>13</sup>.

Sonuç olarak RAS'ın enfeksiyöz etyolojisine yönelik kanıtlar kesin olmamakla birlikte viral nedenler daha uzak ihtimaller arasında yer almaktadır. Günümüzdeki bilgiler, bakteriyel hsp ile epitelyal komponentler arası çapraz reaksiyonun patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>13</sup>.

### *İLAÇLAR*

Oldukça çok sayıda ilaç aft benzeri ülserlere neden olabilmektedir. Yatkın bireylerde beta blokör, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan kaptopril, altın tuzları, nikorandil, fenindion, fenobarbital ve sodyum hipoklorid ile ilişkili aft benzeri ülserler bildirilmiştir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan propiyonik asit, diklofenak, piroksikam da RAS benzeri ülserler yapabilmekte, bu ülserler genital mukozada da görülebilmektedir<sup>49</sup>. Marquart-Elbaz ve ark. tarafından adenozintrifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanal aktivatörü olan nikorandil tedavisi altında oral ülserlerin prevalansının %5 olduğu bildirmiştir. Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere gingival, labial, bukkal mukozada ve boğazda major aft benzeri ülserlerin oluştuğu görülmüş, ilacın kesilmesi ile birlikte düzelmiştir<sup>50</sup>. İlaç alımı ile ortaya çıkan reaksiyonun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Aftlar genellikle hayatın 2. dekatında tekrarlayan oral ülserler şeklinde başlar ve sıklıkla 4. dekatta geriler. İlaça bağlı ülserasyonlar ise daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkar ve her zaman tekrarlayıcı nitelikte olmayabilir. Sorumlu ilacın kesilmesi ile oral ülserler geriler<sup>51</sup>.

### *TRAVMA*

Lokal, fiziksel travma, duyarlı bireylerde ülserleri başlatabilir. Bu ülserler, mukozal keratinizasyonun olduğu bölgelerde nadir görülür<sup>52,53</sup>. Travma, ödem, oral submukozal ekstraselüler matrikste viskozite artışı ve erken hücrel inflamasyon aracılığıyla RAS'a neden olmaktadır<sup>54</sup>. Oral mukozaya lokal anestezi enjeksiyonları, keskin dişler, diş tedavileri ve diş fırçalama ile oluşan tahriş, aft

oluşumuna yatkınlık yaratabilir. Wray ve ark., mekanik hasarın yatkın bireylerde ülserasyona yol açtığını doğrulamıştır<sup>55</sup>.

### *SİGARA*

Birçok çalışmada sigara içimi ve dumansız sigara ile RAS arasında negatif bir ilişki gösterilmiştir. Sigaranın mukozal keratinizasyonu arttırarak, travma ve mikroplara karşı koruyucu bir bariyer oluşturarak etkili olduğu düşünülmektedir<sup>56</sup>. Ayrıca nikotin, hipotalamik adrenal aks üzerinden adrenal steroidlerin üretimini uyararak ve TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 üretimini baskılayarak koruyucu faktör olarak rol oynamaktadır. Sigarayı bırakan kişilerde gelişen RAS'ların tedavisinde nikotin replasmanı önerilebilmektedir<sup>57-59</sup>.

### *HEMATOLOJİK EKSİKLİKLER VE BESLENME BOZUKLUKLARI*

RAS'ın etyolojisinde serum demir, folat, çinko, B1, B2, B6 ve B12 vitamin eksikliğini gösteren birçok çalışma vardır<sup>60-64</sup>. Klinik olarak herhangi bir hematolojik eksiklik semptomu gözlenmediği halde yapılan tetkiklerde, RAS'lı hastaların yaklaşık %20'sinde, hematolojik eksiklik saptandığı bildirilmiştir<sup>60</sup>. Demir depolarında azalma hem erişkin hem de çocuklarda görülebilen, en sık ilişkili hematinik eksikliklerdir ve hastaların %37 kadar büyük bir oranında bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde B12 vitamin eksikliği erişkin ve çocukların %1-6'sında bildirilmektedir. Ülkemizde Pişkin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise B12 vitamin eksikliği adolesan ve erişkinler arasında %23 olarak bulunmuştur<sup>63</sup>. Yapılan çalışmalarda çinko eksikliği ile RAS ilişkisi gösterilememiş olmakla birlikte çinko sülfat replasmanı sonrası RAS'da düzelme olabilmektedir.

Nutrisyonel eksikliklerin bir kısmı malabsorbsiyon sendromu veya gluten sensitivitesi gibi hastalıklara sekonder gelişebilmektedir. Anemi veya demir eksikliği, folat, B vitaminleri açısından hematolojik tarama, majör aftlarda veya erişkin yaşla birlikte şiddetlenen minör aftlarda mutlaka yapılmalıdır. Son zamanlarda kalsiyum ve C vitamini eksiklikleri de RAS etyolojisinde düşünülmektedir ancak bu bulgu B1 vitamin eksikliği ile birliktelik göstermektedir ve RAS'lı hastalarda kombine nutrisyonel eksikliklerin varlığı fikrini desteklemektedir<sup>65</sup>.

### *GIDALAR VE KİMYASAL MARUZİYET*

Çikolata, kahve, yer fıstığı, tahıllar, badem, çilek, peynir, domates ve kabuğu, turunçgiller, deniz ürünleri, buğday unu (gluten içeren) gibi gıdalar bazı RAS hastalarında etken olabilir<sup>66,67</sup>. Besin alerjisinin RAS'a yol açabileceği düşünülerek diyetten süt, peynir, buğday gibi gıdalar çıkarılmış ve dirençli vakaların küçük bir kısmında fayda saptanmıştır<sup>68</sup>. Genellikle alerji veya besin intoleransı atopi ile ilişkilidir ve aile hikayesi olan RAS'lı hastalarda kuvvetli bir atopi birlikteliği de görülmüştür<sup>15</sup>. Hematolojik olarak normal hastalarda ek olarak benzoik asit ve sinnamik aldehit gibi katkı gıda maddelerinin RAS'a neden olabileceği gösterilmiştir<sup>69</sup>.

Genellikle diş macunlarında bulunan sodyum lauril sülfat (SLS)'in oral münin tabakasını erode edip alttaki epitel ile temas ederek RAS'a yatkınlık oluşturduğu düşünülmüştür. Ancak bu konu ile ilgili yapılan sonraki çalışmalar, SLS içermeyen diş macunlarının kullanımının RAS'lı hastalarda yeni lezyon oluşumunu azaltmadığını göstermiştir<sup>1</sup>.

Gupta ve ark.nın hint popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada içme sularında bulunan yüksek serum nitrat konsantrasyonunun kanda sitokrom b5 redüktaz aktivitesini ve nikotinamid adenin dinükleotit (NADH) oksidasyonunu arttırarak oral mukozada inflamasyona ve RAS'a neden olabileceği bildirilmiştir<sup>70</sup>.

### *HORMONAL DEĞİŞİKLİKLER*

RAS ve hormonlar konusunda farklı ve çelişkili çalışmalar mevcuttur. RAS'lı kadın hastaların küçük bir grubunda siklik oral ülserasyonlar, menstruasyon başı veya menstruel siklusun luteal fazında görülmektedir<sup>71</sup>. Bunun progesteron etkisi altındaki oral mukozanın defektif epidermal yenilenmesi sonucu oluştuğu, RAS benzeri ülseri olan bu hastaların aslında otoimmün progesteron dermatiti olduğu düşünülmüştür<sup>72</sup>. Gebelik sırasında tam remisyon ve hemen sonrasında lohusalıkta alevlenme bildirilen çalışmalar mevcuttur. Kadınların %10'u ilk RAS atağını 50-59 yaşları arasında geçirmelerine rağmen RAS ile menopoza arasında kanıtlanmış herhangi bir ilişki gösterilememiştir<sup>73,74</sup>.

### *STRES*

Stresin, RAS'da nedensel bir faktörden ziyade yatkın bireylerde başlatıcı ve alevlendirici bir faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ship ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmada, sınav dönemindeki öğrencilerde günlük yaşamlarına oranla aftöz ülser insidansında artış olduğu bildirilmiştir<sup>75</sup>. Özellikle stres durumunda dudak ve yanak ısırma gibi bazı alışkanlıksal davranışlar ile oral mukozal dokularda travmanın indüklenebileceği, bu travmanın da ülserasyona neden olabileceği ileri sürülmektedir. Son çalışmalarda stresin düzeyi ile RAS şiddeti arasında direkt bir ilişki saptanmıştır<sup>76</sup>. RAS'lı hastalarda hastane anksiyete ve depresyon ölçeği kullanılarak yapılan bir çalışmada anksiyete ve tükrük kortizol düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. RAS'da semptomları azaltmada antidepresan tedavinin etkinliği konusunda ise çok az veri vardır<sup>77</sup>.

### *SİSTEMİK HASTALIKLAR*

RAS'lı birçok hasta sağlıklı görünümündedir ancak klinik olarak RAS'a benzeyen oral ülserlerin görüldüğü ve sistemik problemlerin eşlik ettiği birçok hastalık mevcuttur<sup>72</sup>. Bu hastalıklar şunlardır;

#### *Gastrointestinal Bozukluklar*

Aft benzeri ülserler, crohn hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı gibi barsak hastalıklarının bir bulgusu olabilir ancak bu ülserlerin hematolojik eksiklikler ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir. Çölyak hastalığı şiddetli malnütrisyon, anemi, karın ağrısı, diare, aftöz oral ülserler, glossit ve stomatit ile karakterize ince barsakların otoimmün inflamatuvar bir hastalığıdır. RAS bazen Çölyak hastalığının tek bulgusu olabilir. RAS ile başvuran hastaların %5'inde daha sonra çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir. Özellikle insan lökosit antijenlerinden (human leucocyte antigen, HLA) DRW10 ve DQW1 haplotiplerinin çölyak hastalığında ülserlere yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir<sup>78</sup>. Öte yandan Çölyak hastalığı olanlarda eşlik eden RAS prevalansı %10-18 arasında değişmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki oral ülserlerin minör tükrük bezlerinin inflamasyonu sonucu oluştuğuna inanılmaktadır<sup>79</sup>. Crohn hastalarının yaklaşık

%10'unda oral mukozal ülserler vardır ve oral tutulum genellikle intestinal tutulumdan önce kendini gösterir<sup>80</sup>.

#### *Behçet Hastalığı*

Behçet hastalığı, etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinemeyen, enfeksiyöz, otoimmün ve genetik faktörlerin etken olduğu düşünülen kronik ve rekürren sistemik bir vaskülitir. RAS benzeri ülserler Behçet hastalığının ana bulgusudur. Bu hastalarda görülen ülserler çok daha şiddetlidir ve daha çok major ve/veya herpetiform ülserler şeklindedir. Behçet hastalarında ayrıca rekürren genital ülserasyon, kütanöz tutulum (genellikle papülopüstüler lezyonlar veya eritema nodozum), oküler tutulum ve bunların dışında gastrointestinal, nörolojik, renal, eklem ve hematolojik bulgular da görülebilir<sup>3</sup>.

#### *HIV Hastalığı*

HIV ile enfekte hastalarda görülen ülserler minör, majör ve herpetiform tipte olabilir, genellikle ağız içinde izlense de özefagus ve daha distal gastrointestinal kanalda da görülebilmektedir. Macphail ve ark., HIV'li hastaların %66'sında major veya herpetiform tipte ülserlerin görüldüğünü, majör ülserlerin herpetiform veya minör ülserlere göre daha immünsüprese, CD4 ve CD8 T lenfositleri daha az sayıda olan hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir. HIV ilişkili ülserler, kronik seyirli, şiddetli, yoğun ağrıya neden olarak konuşma, yutma, çiğneme gibi oral fonksiyonları etkileyebilen ve malnütrisyon ve kilo kaybına yol açarak hayat kalitesini etkileyebilen ülserlerdir<sup>81</sup>.

#### *Ağız ülserleri, Genital ülserler, İnflame kıkırdak: MAGIC sendromu*

Tekrarlayan polikondrit, majör oral aftlar ve genital ülserler, inflame kıkırdak ile karakterize nadir bir hastalık olan MAGIC sendromunun Behçet hastalığının bir varyantı olduğu düşünülmektedir<sup>82,83</sup>.

#### *Sweet Sendromu*

Akut nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu sendrom, ani başlangıçlı ateş, lökositoz, keskin sınırlı, eritemli papül veya plaklarla karakterizedir. Hastalarda RAS

benzeri yüzeysel ülserasyonlar görülebilmektedir. Genellikle orta yaşlı kadınlarda görülür ve hastaların %50'sinde eşlik eden bir malignansi vardır [3]. Klasik sweet sendromlu vakaların %2-3'ünde oral lezyonlar görülürken hematolojik malignitelerle birlikte olanlarda bu oran %10 veya daha fazladır<sup>84</sup>.

#### *Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Adenit: PFAPA sendromu*

Periyodik ateş, aft benzeri oral mukozal ülserasyonlar, farenjit ve servikal adenitten oluşan ve Marshall sendromu da olarak bilinen bu sendrom, daha çok 5 yaş altındaki çocuklarda görülen nadir bir durumdur. Boğaz kültüründe üreme olmasa da çocukların 2/3'ünde tonsillektomi sonrası düzelme görülür. Prednizolon ve simetidine (T lenfosit fonksiyonlarını baskılayarak) iyi yanıt alınması nedeni ile immün aracılı patogenezin etken olduğu düşünülmektedir<sup>3,85,86</sup>.

#### *Siklik Nötropeni*

Çocukluk çağında görülen, nötrofil sayısının önemli düşüşler gösterdiği periyodlar sırasında tekrarlayan oral ülserler ile karakterize nadir bir hastalıktır. Dolaşımdaki nötrofil sayısında her 21 günde bir siklik düşüş vardır. Etkilenen bireylerde oral ülserasyon, ateş, kütanöz apseler, üst solunum yolu enfeksiyonları ve lenfadenopati görülmektedir .Diğer oral komplikasyonlar arasında şiddetli gingivitis ve agresif periodontitis yer almaktadır<sup>3</sup>.

#### *Reiter Sendromu*

Nongonokokal artrit veya basilli dizanteri sonrası görülen üveit, konjunktivit ve HLA B27-pozitifliği ile karakterize Reiter sendromunda hastaların yaklaşık %10'unda oral ülserasyonlar görülür. En sık damak, tonsiller ve farinks tutulumu ile klasik RAS'tan ayrılır<sup>51,87</sup>.

### **2.1.5. Tanı**

RAS tanısı hikaye ve klinik bulgularla konmaktadır. Özel bir tanısal testi yoktur, bu nedenle rekürren oral ülserasyona neden olabilecek diğer nedenlerin de dışlanması gerekmektedir<sup>88</sup>. Özellikle erişkinlerde aniden başlayan RAS durumunda sistemik bir neden mutlaka düşünülmelidir. Hastadan hikaye alırken geçmiş tıbbi

hikaye, şu anda ve daha önce kullandığı ilaçlar, alerjiler, gıda duyarlılığı, ülserlerin klinik davranışı ve daha önceki tedavilere yanıtı sorgulanmalıdır. Lezyonların başlangıç yaşı, süresi, sayısı, şiddeti, iyileşme süresi, tekrarlama paterni, rahatsızlık derecesi, ülser oluşumunu arttıran-azaltan faktörler öğrenilmelidir. Lezyon yerleşim yeri, sayısı, görünümü, ekstraoral bulgu ve semptom varlığı klinik olarak değerlendirilmelidir. Tanı için histopatolojik bulgular karakteristik olmakla birlikte patognomonik değildir. Epitel bütünlüğünün bozulduğu, fibrinopürülan membran ile kaplı bir ülser alanı görülür. Bağ dokuda lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan karışık bir inflamatuvar infiltrat ve vaskülarite artışı vardır. İnflamatuvar hücrelere derin kan damarları çevresinde de rastlanabilir<sup>28</sup>.

### 2.1.6. Ayırıcı Tanı

Klinik olarak RAS, enfeksiyöz ülser, immünolojik disfonksiyon ve malignansilerden ayırt edilmelidir. Enfeksiyöz ülserler primer sifiliz, gonore, tüberküloz, coxsackievirüs, herpes virüs ve derin mantar enfeksiyonlarında görülür. HSV enfeksiyonu, klinik olarak RAS ile en çok karışan enfeksiyondur. Rekürren HSV ülserleri tipik olarak hareketsiz, gingiva ve sert damak gibi keratinize mukozada görülür, öncesinde vezikül hikayesi eşlik edebilir. HSV enfeksiyonlarının atipik lokalizasyonları şiddetli immünsüprese hastalarda izlenebilir. Eritema multiforme tipik olarak değişik çap, boyut ve derinlikte, düzensiz sınırlı, tipik RAS ülserlerinden tamamen farklı görünümde, çok sayıda ülserler ile kendini gösterir<sup>28</sup>.

RAS benzeri lezyonlar, yaygın sistemik tutulumun olduğu klinik sendromların bir parçası olabilir. En önemli birliktelik genital tutulumla gidebilen Behçet hastalığıdır. Diğer sistemik durumlar arasında PFAPA sendromu, MAGIC sendromu, Sweet sendromu ve Reiter sendromu yer alır. Aft benzeri ülserler, HIV enfeksiyonu, çölyak hastalığı, agranülositoz, siklik nötropeni ve kronik inflamatuvar barsak hastalıkları gibi birçok immunolojik bozuklukta da görülebilir. Uzun süreli ülser varlığında malignensi, sistemik vaskülit veya liken planus, lupus eritematozus, pemfigus veya pemfigoid gibi altta yatabilecek mukokütanöz hastalıklar açısından mutlaka değerlendirme yapılmalıdır<sup>51,89</sup>.

RAS'lı hastalarda kanla ilgili herhangi bir etyolojik faktörün elimine edilmesine yönelik tam kan sayımı ve demir, ferritin, total demir bağlama kapasitesi,

folat, B1, B2, B6, B12 vitamini, çinko düzeyleri araştırılmalıdır. Serolojik testlerden antinükleer antikor ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar akılda tutulmalıdır. Ek olarak IgA endomisyal antikor, IgA ve IgG doku transglutaminaz antikorlarının serum düzeyleri de çölyak hastalığını ekarte etmek için gerekebilir. Tzanck yayma, viral, bakteriyel, mantar kültürleri, kolonoskopi, histopatolojik ve immunhistokimyasal incelemeler için doku biyopsisi ayırıcı tanı için yardımcı testlerdendir<sup>28</sup>.

### 2.1.7. Tedavi

RAS hastalarının çoğu hastalığın hafif şiddetinden dolayı tedaviye gereksinim duymaz. Bazıları ise iyi ağız hijyeni, doğru diş macunu kullanımı, ağrıya yönelik palyatif tedavi ile hastalıkla baş etmeye çalışırlar. Her ay çok sayıda RAS atağı geçirme ve/veya şiddetli ağrı veya yeme zorluğu gibi semptomların varlığı durumunda ilaç tedavisi gündeme gelebilir. RAS'ın etyolojisi tam olarak bilinmediğinden tedavisi de semptomatiktir<sup>90</sup>. Günümüzde tedavinin amacı; ağrıyı gidermek, ülserlerin iyileşme süresini kısaltmak ve normal oral işlevi yeniden sağlamaktır. İkincil amaç ise tekrarlamaların sıklığını, şiddetini azaltmak ve remisyona devamını sağlamaktır<sup>91</sup>. İlaç tedavisine başlamadan önce nutrisyonel eksikliklere yönelik değerlendirme yaparak gerekirse replasman tedavisi başlanmalıdır. Hastalığın benign ve rekürren karakteri konusunda hastalar bilgilendirilmeli ve stresin azaltılması ve travmadan kaçınılması konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır<sup>28,92</sup>. Yeni aft oluşumunu tetikleyebilecek ve lezyonların iyileşme süresini uzatabilecek sert, asidik, tuzlu ve baharatlı gıdalardan, kabuklu yemişlerden, çikolata, turunçgil, alkollü ve gazlı içeceklerden sakınılmalıdır<sup>93</sup>. Ağız bakımı için SLS içeren oral hijyen ürünlerini kullanmamaları önerilmelidir<sup>90</sup>.

### *TOPIKAL TEDAVİLER*

Topikal ajanlar, RAS'da birinci seçenек tedavi ajanlarıdır. Ucuz, etkin ve güvenilirdir. Ancak ilacın etkin dağılımı zor olabilir. Mukozal yüzeye uygulanan maddeler kolayca ağız hareketleri ve tükürük ile yüzeyden silinir. Maksimum etkiyi elde edebilmek için hastalara, ülser alanını hafifçe kurulayarak jel veya kremden az bir miktar uygulamaları, 30 dakika boyunca birşey yiyip içmemeleri ve

konuşmamaları, ülser devam ettiği sürece tedaviyi günde 3-4 kez tekrarlamaları önerilmelidir<sup>28,71</sup>.

#### *Topikal analjezik ve anestezipler*

Topikal etkili ajanlar, semptomları hafifletir ve atak süresini kısaltır. Anesteziplerin topikal uygulanımı ile ağrıda belirgin bir azalma sağlanabilir. %2'lik lidokain vizköz solüsyon veya sprej, polidokanol adeziv diş macunu, benzokain pastiller yaygın bir şekilde kullanılmaktadır<sup>28</sup>. Bir antihistaminik olan difenhidramin, magnezyum içeren antiasitlerle 1/1 oranında karıştırılarak çalkama şeklinde kullanıldığında ağrıda azalma ve rahatlama sağlar<sup>94</sup>. Topikal diklofenak semptomların azaltılmasında yarar sağlayabilir<sup>11</sup>.

#### *Antimikrobiyal ajanlar*

RAS'ta antimikrobiyal gargaralar, mikrobiyal kontaminasyonu azaltmak ve sekonder enfeksiyonları önlemek amacıyla kullanılmaktadır.

Tetrasiklin gargara ile topikal tedavi, ülser çapını, süresini ve ağrıyı azaltmada etkilidir. Sadece sekonder enfeksiyonları önleyerek değil kollajenaz aktivasyonunu inhibe ederek de etki gösterir<sup>28</sup>. Tetrasiklinin 250 mg'lık kapsülü 5 ml su içinde çözülerek 1-2 dakika ağızda tutulduktan sonra yutulur ve günde 4 kez uygulanabilir. Tetrasiklin beş günden uzun süre kullanıldığında tat alma duyusunda bozulma, deri reaksiyonları, oral kandida enfeksiyonu, anguler keilit ve boğazda yanma hissi gibi semptomlara yol açabilir<sup>28,95</sup>. Altı yaşından küçük çocuklarda, dişlerde renk değişikliği yapabileceği için kullanılması uygun değildir, ayrıca gebe ve emzirenlerde kullanımı önerilmemektedir<sup>96</sup>.

Klorheksidin glukonat, benzydamin hidroklorid, betadin, karbeneksolon disodyum gibi antimikrobiyal ajanlar içeren gargara, sprej veya jellerin günde 3 kez kullanımı ile ağrının azaltılabildiği, aft süresinin kısaltılabildiği ileri sürülmektedir<sup>97</sup>. Klorheksidin acı bir tadı vardır, dil ve dişte kahverengi boyanmaya neden olabilir<sup>28</sup>.

Triklosan içeren diş macunları ve gargaralar antiseptik özelliği yanı sıra antiinflamatuvar ve analjezik etkinliği de olan yeni topikal tedavi ajanlarıdır<sup>98</sup>.

### *Topikal kortikosteroidler*

Gargara, pomad, krem veya jel formunda topikal kortikosteroidler, sistemik yan etkisi olmadan rahatlıkla kullanılabilen ve birçok ülkede tedavinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığın süresini kısaltmada ve lezyonların iyileşmesini hızlandırmada etkili olmakla birlikte yeni ülser gelişimini önlememektedir. Jeller, mukozaya krem ya da pomadlardan daha iyi tutunmalarına rağmen temas süresini arttırmak için orabaz gibi adheziv bazlar ile kombine edilebilir<sup>97</sup>. RAS'da topikal kortikosteroidlerden fluosinonid, triamsinolon ve klobetazolün etkinliği gösterilmiştir. Ancak triamsinolon asetonidin orabaz etkisi, güçlü kortikosteroidler olan fluosinonid ve klobetazol kadar etkili olmayabilir. Bu nedenle fluosinonid veya klobetazolün tek başına veya orabaz ile kullanımı RAS tedavisinde tercih edilebilir. Topikal kortikosteroidler aft oluşumu ile ilişkili inflamatuvar süreci baskırlar, direkt T lenfositler üzerinden immünopatojenlere karşı efektör hücre yanıtını değiştirirler. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı oral kandida enfeksiyonuna yatkınlık yaratabilir ancak hipotalamik-pitüiter-adrenal aksı baskılama riski sistemik kortikosteroidlere göre çok daha azdır. Topikal ajanlar direkt ülser uygulanamıyorsa veya ülser geniş bir alanı kaplıyorsa steroidli gargaralar kullanılabilir. % 0.1 veya % 0.2'lik triamsinolon, % 0.3'lük hidrokortizon gargara ve 0.5 mg/5.0 mL deksametazon eliksir, günde 3-4 kez kullanıldığında etkili olmaktadır. Yan etkileri arasında yanma, tat hissinde bozulma ve ikincil kandida enfeksiyonları yer alır. Gargara şeklinde kullanılmayıp yutulması durumunda sistemik yan etkiler görülebilir. Ağrılı, derin aftlarda intralezyonel triamsinolon enjeksiyonu uygulanabilir<sup>28</sup>.

### *Antiinflamatuvar Ajanlar*

%5'lik amleksanoks pat, RAS tedavisinde kullanılan başka bir topikal ajandır. Antiinflamatuvar özellikleri yanı sıra antialerjik özellikleri de vardır. Topikal olarak uygulandığında aftöz ülserlerin iyileşmesini hızlandırmakta ancak RAS atak sıklığını azaltmamaktadır. İnflamatuvar medyatörlerin oluşumunu ve bu medyatörlerin mast hücreleri, nötrofil ve mononükleer hücrelerden salınımını inhibe ederek etki gösterirler<sup>71</sup>.

Peptik ülserlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan, 5 ml dozunda, günde dört kez uygulandığında RAS tedavisinde etkili olan sükralfat, alüminyumhidroksit ve sakkarozsülfattan oluşan suda çözünmeyen bir tuz preparatıdır. Topikal olarak müköz membranlara bağlanarak lezyonlar üzerinde yatıştırıcı etki sağlar ve koruyucu bir bariyer oluşturur<sup>28,98</sup>.

#### *Lokal Koterizasyon*

% 0.5'lik hidrojen peroksit solüsyonu, % 1-2'lik gümüş nitrat solüsyonu veya gümüş nitrat kalemi, aftların süresini kısaltan oldukça eski ve etkili bir tedavi yöntemidir. Ancak sağlıklı dokuda yanık oluşturabilme riskinden dolayı kimyasal koterizasyon tedavileri sadece sağlık görevlileri tarafından uygulanmalıdır<sup>93</sup>.

#### *Diğer Topikal Tedavi Ajanları*

Topikal prostaglandinE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) jelin günde 2 kez kullanımı ile yeni aft oluşumunu önlediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca sigara kullanımı ile aft sayı ve sıklığının ters orantılı bir ilişkisinin olduğu ve deneysel çalışmalarda nikotin ve biokanin A'nın keratinositler üzerinde antiinflamatuvar etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bittoun tarafından yapılan bir çalışmada nikotin çiğneme tabletleri ile tedavi süresince oral aftlarda remisyon izlenmiştir. %5'lik 5-aminosalisilik asit krem, aminoglukozidaz ve glukoz oksidaz içeren diş macunları oral aftlarda ağrıyı azaltabilir ve aft süresini kısaltabilir<sup>93</sup>. RAS tedavisinde yararlı olduğu öne sürülen diğer topikal ajanlar arasında; sodyum kromoglikat, azelastin, IFN- $\alpha$ 2, siklosporin, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör sayılabilir<sup>88</sup>.

#### *SİSTEMİK TEDAVİLER*

Şiddetli ve sık tekrarlayan aftöz lezyonları olan hastalarda topikal tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda hastalığı kontrol altına alabilmek için sistemik tedavi gerekebilmektedir<sup>71</sup>.

#### *Kolşisin*

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini ve fagositik fonksiyonlarını inhibe ederek RAS üzerinde etkilidir. Kolşisinin 1-2 mg/gün dozunda 4-6 hafta

boyunca kullanımı ile hastaların çoğunda aft sayısı ve aftların iyileşme süresi azalmaktadır<sup>98</sup>. Fontes ve ark., 3 aylık tedavi süresince hastaların %63'ünde RAS semptomlarında belirgin azalma bildirmişlerdir<sup>99</sup>. Tedaviyi kestikten sonra aftlarda tekrarlama sıklığıdır. Kolşisinin yan etkileri arasında mide bulantısı, karın ağrısı, diare ve baş ağrısı yer almaktadır. Gebelik kategorisi C'dir ve gebelerde kullanımı önerilmemektedir<sup>28</sup>. Tedaviyi kestikten sonra kadınlarda 3 ay, erkeklerde 6 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Kolşisin ile monoterapiye dirençli vakalarda pentoksifilin, benzatin penisilin, prednizolon, immünsüpresanlar veya IFN- $\alpha$  ile kombinasyon denenebilir<sup>98</sup>.

### *Pentoksifilin*

Pentoksifilin, proinflatuvar sitokinlerden TNF- $\alpha$ 'yı inhibe etmekte ve aynı zamanda RAS'ta artmış olduğu saptanan CD8+ T hücrelerini baskılamaktadır. Günde 3 kez 400 mg dozunda kullanıldığında hastaların %36-63'ünde etkili olduğu, ülserlerin ağrı, boyut ve sayısında azalma sağladığı ancak tedavinin kesilmesi ile birlikte lezyonların tekrarladığı bildirilmiştir. Ciddi yan etkileri arasında aritmi yer almaktadır. Gebelik kategorisi C'dir. İdrarda değişmeden atıldığından tedavi öncesi bazal kreatinin değerlerinin ölçülmesi gerekir<sup>100,101</sup>.

### *Dapson*

Dapson, nötrofillerin artmış kemotaktik aktivitesini inhibe eden, hem antibiyotik hem de antiinflatuvar etkili bir ajandır. Oral ve genital ülserlerde 100-150 mg/gün dozlarında etkilidir ancak tedavinin kesilmesi ile birlikte ülserler kısa süre içerisinde tekrarlayabilmektedir. Methemoglobinemi ve hemoliz en sık görülen yan etkidir. Agranülositoz ve distal motor nöropati yapabilir. Tedaviye başlamadan önce bazal glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyi, tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Tedavinin ilk 12 haftası boyunca 2 haftada bir tam kan sayımı ve retikülosit sayımı tekrarlanmalıdır. Ayrıca böbrek, karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki de periyodik olarak değerlendirilmelidir. Hematolojik yan etkileri azaltmak için aralıklı olarak askorbik asit verilebilir<sup>102,103</sup>.

### *Levamisol*

Bir antihelmintik olan levamisol, aynı zamanda immünmodülatör etkisi ile RAS tedavisinde kullanılır. Ataklar sırasında ardışık üç gün boyunca sistemik steroid ile kombine veya tek başına kullanıldığında oragenital aftlarda etkili olduğu gösterilmiştir<sup>104</sup>. Ülser süresi, sayısı, çapı ve sıklığını azaltabilir ancak mide bulantısı, koku alma duyarlılığında artış, tat alma bozukluğu ve agranülozitoz gibi yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır<sup>88</sup>.

### *Talidomid*

Siklik glutamik asit bileşiği olan talidomid RAS tedavisinde oldukça etkili bir ajandır. Hastaların hemen hemen yarısında remisyona sağladığı bildirilmektedir. 50 mg/gün gibi düşük dozlarda majör RAS ve orogenital ülserlerde etkili olduğu görülmüştür. Olağan dozu 100-300 mg/gündür. Doz bağımlı etki, 7-10 hafta içinde görülür. Tedaviyi kestikten sonra yaklaşık 3 hafta içinde rekürrensler izlenebilir. Talidomid, TNF- $\alpha$  üretimini azaltır, nötrofillerin kemotaksisini inhibe eder ve anjiogenez üzerinde inhibitör etkilidir. Beklenen yan etkileri arasında uyku hali ve baş ağrısı gibi geçici serebral semptomlar, ağız kuruluğu ve konstipasyon yer alır. Talidomidin teratojenite ve periferik nöropati gibi yan etkileri tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Hastalar potansiyel riskler konusunda bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra tedaviye başlanmalıdır<sup>98</sup>.

### *Kortikosteroidler*

Oral ve intravenöz steroidler, diğer immünsüpresif ajanlar, kolşisin veya dapson ile kombine olarak kullanılırlar. Prednizolon veya eşdeğer preparatı ataklar sırasında, 10-30 mg/gün dozunda, aft süresini kısaltmaktadır. Steroidler genellikle bir ay gibi kısa periyotlarla kullanılır ve kesilirler. Uzun süreli kullanımda depresyon, hiperglisemi, lipodistrofi, aydede yüzü, hipotalamik-pitüiter-adrenal aksa baskılanma ve osteopeni/osteoporoz gibi yan etkiler gelişebilir. Gebelik sırasında sistemik olarak kullanılabilen yalnızca birkaç ilaçtan biridir<sup>11</sup>. Prednizonun RAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmişse de hastalığın süreci ve uzun süreli remisyonda etkisi yoktur<sup>90</sup>.

*Antimetabolitler: Azatiyoprin ve Metotreksat*

Bir merkaptopürin bileşiği olan azatiyoprin, pürin halkasının sentezini inhibe etmektedir. Antiinflamatuvar etkisini hem hümmoral hem de hüccresel immüniteyi baskılayarak gösterir<sup>95</sup>. Plasebo kontrollü çalışmalarda monoterapi veya diğcr immünsüpresanlar ile kombine olarak, 1-2 mg/kg/gün (100-150 mg/gün) dozunda kullanıldığında orogenital aftların insidansını, sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir<sup>105</sup>. Gelişebilecek yan etkiler arasında infertilite, kemik iliğı süpresyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğcr hasarı yer alır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontraendikedir<sup>98</sup>.

Folik asit analogu olan metotraksat, haftalık 7.5 – 20 mg dozlarda şiddetli orogenital aftlarda etkilidir. Metotreksat alımından sonra intermitan folik asit verilmelidir. Gebelik, laktasyon, şiddetli kemik iliğı depresyonu, karaciğcr fonksiyon bozukluğı, peptik ülser ve böbrek yetmezliğı başlıca kontraendikasyonlarıdır. Uzun süreli tedavide kan tablosu ve karaciğcr fonksiyonları aylık olarak takip edilmelidir<sup>106</sup>.

*Biyolojikler: İnflksimab ve Etanersept*

Son zamanlarda şimerik bir antiTNF antikoru olan inflksimabın dirençli ve tekrarlayan orogenital ülser tedavilerinde oldukça etkili olduğı gösterilmiştir. Genellikle 5 mg/kg dozunda intravenöz olarak farklı tedavi şemaları ile verilmektedir. İlk dozdan sonraki birkaç gün içinde ülserlerde hızlı bir iyileşme olmakta ve 6-8 hafta boyunca rekürrens görülmemektedir<sup>93</sup>.

Etanersept, TNF- $\alpha$  reseptörünün ve IgG1'in Fc parçasının füzyon proteimidir. Oral aftlarda haftada 2 kez 25 mg subkütan uygulandığında oldukça faydalıdır ancak genital aftlarda etkisi gösterilememiştir. Yan etkileri arasında tüberküloz ve diğcr enfeksiyonların reaktivasyonu, progresif multifokal lökoensefaloopati, lupus benzeri reaksiyon ve lenfoma bildirilmiştir. Gebelik kategorisi B'dir<sup>93</sup>.

*İnterferon alfa*

IFN  $\alpha$  ve  $\beta$ 'nın hastaların çoğunda oral ve genital lezyonlarda tam ya da parsiyel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Orta (haftada 3 kez, 6 x 10<sup>6</sup> IU ) ve yüksek (haftada 3 kez, 9 x 10<sup>6</sup> IU) dozlarda düşük (haftada 3 kez, 3 x 10<sup>6</sup> IU) dozlara göre

daha etkilidir. İlk 1-4 ayda tedavi başarılı ise düşük doz idame tedavisi önerilir. Steroid veya kolşisin ile kombine olarak kullanılabilir fakat immünsüpresanlar ile birlikte kullanıldığında antagonistik etki görülebilmektedir. Çalışmaların çoğunda IFN tedavisini kestikten sonra hızlı bir rekürrens bildirilmektedir ancak yeniden uygulama ile hızlı yanıt alınır. Yan etki olarak gelişen grip benzeri semptomları azaltmak için enjeksiyondan 1 saat önce ve sonra 500 mg parasetamol verilebilir. Hafif lökopeni ve alopesi, yan etkiler arasında yer alır<sup>98</sup>.

### *Siklosporin A*

Siklosporin A, 3-6 mg/kg/gün dozlarında monoterapi olarak ya da daha yüksek antiinflamatuvar etki için steroidler ile kombine olarak kullanıldığında RAS'lı hastaların yaklaşık %50'sinde etkilidir. Siklosporin A, daha çok T hücre aktivasyonunu inhibe eden sitotoksik bir ajandır. Hızlı doz azaltımı ya da aniden kesme alevlenmelere neden olabilir. Emzirenlerde kullanımı kesin kontraendikedir, gebelik ve böbrek yetmezliği rölatif kontraendikasyonları arasındadır<sup>98</sup>.

## **2.2. Periodontal Hastalık**

### **2.2.1. Temel Periodontal Anatomi**

Dişlere fonksiyonel olarak desteklik sağlayan normal bir periodonsiyum, gingiva, periodontal ligaman, sementum ve alveolar kemik olmak üzere dört komponentten oluşur. Her bir periodontal komponentin yeri, yapısı, biyokimyasal ve kimyasal bileşimi birbirinden farklıdır ancak bu komponentlerin hepsi birlikte tek bir üniteyi oluşturur.

Erişkin bir bireyde normal gingiva, alveolar kemik ve diş kökünü hemen hemen taç seviyesindeki sementoenamel bileşkeye kadar sarar. Gingiva anatomik olarak marjinal bölge, ataşman bölgesi ve interdental bölgeden oluşur. Fonksiyonel ihtiyaca göre her üç bölgenin farklılaşması, histolojisi ve kalınlığı farklılık gösterse de temelde her üçü de mekanik ve mikrobiyal hasara karşı fonksiyonları özelleşmiş yapılardır. Marjinal gingiva, dişleri saran gingivanın kenar kısmıdır. Bireylerin %50'sinde komşu gingivadan ‘‘serbest gingival oluk’’ olarak adlandırılan sığ lineer çökkünlükler ile ayrılır. Yaklaşık 1 mm genişliğindedir ve gingival cebin yumuşak

doku duvarını oluşturmaktadır. Gingival cep, bir taraftan diş yüzeyi ile bağlantılı, diğer taraftan ise gingival epitel tabakası ile döşeli sığ bir boşluktur. Prob ile ölçülebilen normal bir gingival cebin derinliği 2-3 mm'dir. Gingival cep, biofilm veya dental plağı oluşturan oral bakterilerin kolaylıkla kolonize olabildiği benzersiz bir ekolojik niştir.

Periodontal ligaman, diş kökünü saran ve bunu içteki alveolar kemiğe bağlayan, vasküler ve oldukça selüler bir bağ dokusu elemanıdır. Periodontal ligaman boşluğu ortalama 0.2 mm'dir. Fonksiyonel olmayan ve gömülü olan dişlerde bu boşluk azalırken hiperfonksiyonel dişlerde artmaktadır.

Sementum, kökü dıştan saran kalsifiye, avasküler mezenşimal bir dokudur. Sementumun aselüler(primer) ve selüler(sekonder) olmak üzere iki komponenti vardır. Her ikisi de kalsifiye interfibriler matriks ve kollajen fibrillerinden oluşur.

Alveolar çıkıntılar diş köklerini oluşturan ve desteklik sağlayan maksiller ve mandibular çıkıntılardır. Diş çıkışı ve diş oluşumu ile birlikte gelişim gösteren, diş bağımlı kemik yapılarıdır<sup>10</sup>.

### 2.2.2.Tanım

Periodontal hastalıklar ve diş çürükleri, ağız boşluğunun belli başlı kronik enfeksiyonlarıdır ve insanlardaki diş kayıplarının temel nedenidir. Periodontal hastalıklar, dişlerin periodontal destek dokusunu etkileyen bir grup destrüktif ve destrüktif olmayan kronik inflamatuvar hastalıkları içerir<sup>107</sup>. Sınıflaması oldukça karmaşıktır ve klinik özellikleri, tanı yaşı, ilerleme hızı, riski arttıran sistemik ve lokal faktörlere göre yapılmaktadır.

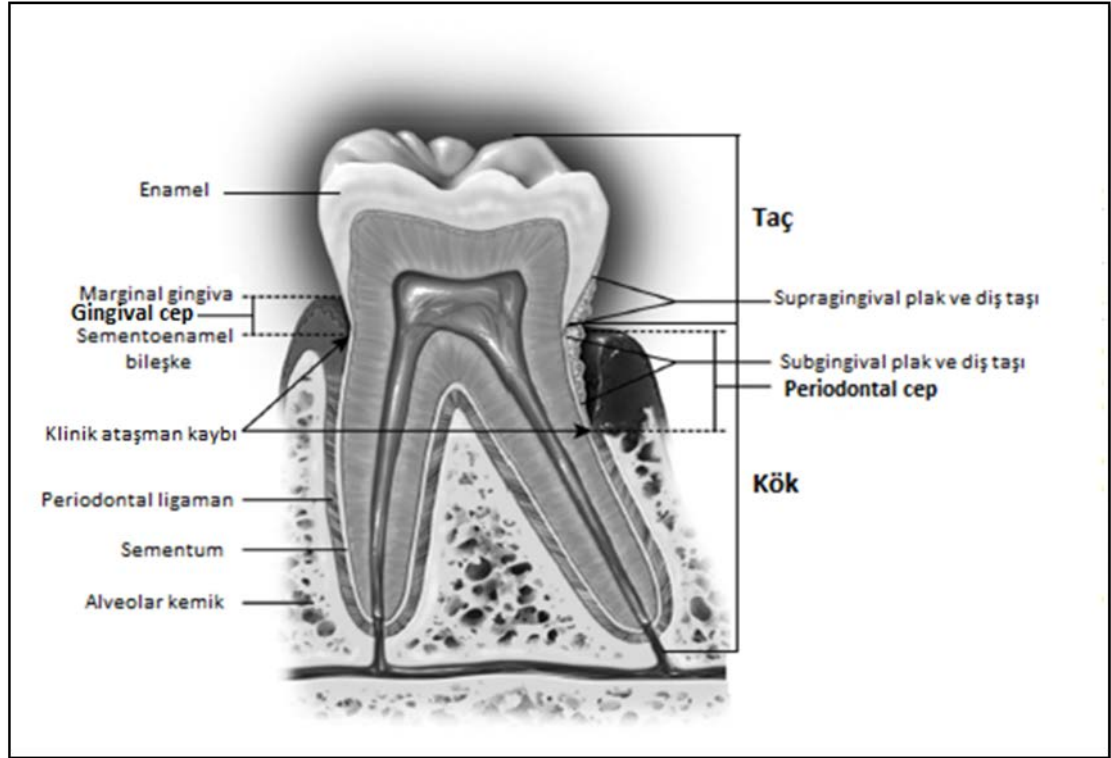
1999 yılında “*American Academy of Periodontology*” tarafından periodontal hastalıklar;

- Gingival hastalıklar
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Sistemik hastalıklar ile ilişkili periodontit
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodontal apseler
- Endodontal lezyonlar ile ilişkili periodontit

- Gelişimsel veya kazanılmış deformiteler ve durumlar olmak üzere yedi temel başlık altında sınıflandırılmıştır<sup>9</sup>.

Bir başka sınıflandırmada periodontal hastalıklar gingivitis ve periodontitis başlıkları altında toplanmıştır. Gingivitis, periodontal hastalıkların en hafif ve yaygın formudur, bağ doku kaybı olmadan gingival inflamasyon varlığı olarak tanımlanmaktadır. Erişkinlerin % 50-90'ında görülmektedir<sup>108</sup>. Diş etinde eritem, ödem, kalınlaşma, ülserasyon veya kanama gibi yumuşak doku değişiklikleri eşlik etmektedir<sup>9</sup>. Destruktif olmayıp periodontal doku kaybına yol açmaz, iyi ağız bakımı ve hijyen ile geri dönüşümlüdür. Periodontitiste ise inflamasyon ilerlemiştir, çevre destek bağ dokusu yıkımı ve alveolar kemik kaybı gelişmiştir. Doku destrüksiyonu sonucu periodontal ligamanın kollajen fibrillerinde ayrılma, gingiva ile diş arasında periodontal cep oluşumu görülür. Cep oluşumunu saptamak göz muayenesi ile mümkün değildir, bu nedenle periodontal prob ile değerlendirme yapılmaktadır. Periodontitis yavaş ilerleyen bir hastalıktır, ancak gelişen doku destrüksiyonu geri dönüşümsüzdür. Hastalığın erken evreleri asemptomatiktir, genellikle ağrı yoktur. Hastalık ilerledikçe periodontal ligaman fibrillerinin yıkımı, alveolar kemik rezorbsiyonunun artışı ve ataşman kaybı sonucu normal derinliği 2-3 mm olan cepte derinleşme meydana gelir. Hastaların çoğu hastalık ilerleyene ve dişlerde hareketlilik gelişene kadar bu durumun farkında değildirler. İlerlemiş periodontitiste gingival eritem ve ödem, gingival kanama, çekilme, dişlerde hareketlilik ve sallanma, periodontal cepte süpürasyon ve diş kaybı ortaya çıkar. Şekil 2.1.de inflame, ödemli gingival papilla, subgingival plak ve diş taşına bağlı gelişen inflamatuvar yanıt, periodontal cep mukozasında ülserasyon ve bunun sonucu bakteriyel plak ve gingival dolaşım arasındaki mukozal bariyerde bozulma görülmektedir<sup>109</sup>.

Diş kaybına neden olabilen şiddetli periodontitis toplumda oldukça sıktır<sup>110</sup>. Yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonun %10-15'ini etkilediği bildirilmektedir<sup>110-112</sup>. Orta şiddette periodontitis ise çok daha sıktır ve erişkinlerin %40-60'ında görülür. Periodontitis aslında oldukça yaygın fakat gün yüzüne çıkmayan kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Günlük yaşam ve hayat kalitesi üzerinde oldukça önemli etkileri vardır, kişinin özgüvenini, sosyal ilişkilerini, gıda seçimini etkileyebilmektedir<sup>113</sup>



Şekil 2.1. Sağlıklı ve patolojik periodontal anatomi<sup>109</sup>

### 2.2.3. Dental Plak

Dental plak, klinik olarak sarı-gri renkli, dayanıklı, ağız içinde sert yüzeylere yapışan, fiks bir madde olarak tanımlanabilir. Sert ekstraselüler matriks nedeni ile ağız çalkalama ile plağın uzaklaştırılması olanaksızdır. Plak, diş yüzeyinde bulunan beyaz madde ve diş taşı gibi diğer birikimlerden ayırt edilebilir. Beyaz madde, dental plaktan farklı olarak organize olmamış, su ve sprey ile uzaklaştırılabilen, bakteri, besin artıkları ve doku hücrelerinden oluşan yumuşak birikimlerdir. Diş taşı ise dental plağın mineralizasyonu ile oluşan ve genellikle tek sıra mineralize olmamış plak ile çevrili sert birikimlerdir<sup>10</sup>. Dental plak asıl olarak mikroorganizmalardan oluşur ve bileşeni yaş, hormonal değişiklikler, diyet, oral hijyen, diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan etkilenmektedir<sup>109</sup>. Bir gram plak yaklaşık  $10^{11}$  bakteri içerir<sup>114</sup>. Tek bir diş yüzeyindeki supragingival plaktaki bakteri sayısı  $10^9$ 'u bulabilmektedir. Sağlıklı bir cepte bakteri sayısı  $10^3$ ' iken derin bir cepte  $10^8$ 'e kadar artabilmektedir. Oldukça duyarlı moleküler teknikler ile 500'den fazla mikrop türünün dental plakta bulunabildiği gösterilmiştir<sup>115</sup>. Plakta bakteri dışı

mikroorganizmalardan arklar, mayalar, protozoalar ve virüsler de bulunabilmektedir. Dental plağın marjinal gingivaya göre diş yüzeyindeki lokalizasyonu supragingival plak ve subgingival plak olarak isimlendirilir ve mikrobiyal bileşimi farklılık gösterir<sup>10</sup>. Supragingival plakta bakteriler çok katlı organize olmuşlardır. Gram pozitif koklar ve kısa çomaklar, dişin yüzeyinde yoğun olarak bulunurken gram negatif çomak ve filamanlar, ayrıca spiroketler matür plak tabakasının dış kısmında daha yaygın bulunmaktadırlar. Çevresel parametreler açısından subgingival bölge ile supragingival bölge arasında farklılıklar vardır. Genellikle subgingival plak popülasyonu, supragingival plak popülasyondan kan ürünlerine lokal ulaşılabilirlik ve anaerobik çevre sağlayan düşük redoks potansiyelleri açısından farklılık göstermektedir. Gingival cep, bakterilerin besin olarak kullandıkları maddeleri içeren cep sıvısı ile yıkanmaktadır, konak inflamatuvar hücreleri ve medyatörler de bakterilerin subgingival bölgeye yerleşmesinde ve çoğalmasında etkilidirler. Morfolojik ve mikrobiyolojik çalışmalar, subgingival plağın diş ve yumuşak doku ile temas ettiği bölgelerde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Diş ile ilişkili olan ve kök sementumuna tutunan servikal plakta filamantöz mikroorganizmalar baskındır, ancak kok ve çomaklar da bulunabilir. Plakta *S.mitis*, *S.sanguinis*, *Actinomyces oris*, *Actinomyces naeslundii* ve *Eubacterium spp.*'lerden oluşan gram pozitif çomak ve koklar baskın olarak bulunur. Cebin derin kısımlarında filamantöz organizmaların sayıları azalırken apikal bölgelerde bu organizmalar neredeyse hiç bulunmamaktadır. Apikal diş ile ilişkili plakta gram negatif çomakların baskın olduğu bir bakteri popülasyonu mevcuttur. Yumuşak doku ile ilişkili plaktaki mikroorganizma tabakasında intermikrobiyal matriks bulunmaz ve daha çok gram negatif çomak ve koklar, ayrıca çok sayıda filamanlar, flajellalı çomaklar ve spiroketler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda cep epiteli ile ilişkili plakta *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*, *Parvimonas micra*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* ve *Fusarium nucleatum* gibi türlerin baskın olduğu gösterilmiştir<sup>116-119</sup>. Subgingival plağın bileşenleri cep derinliğine göre değişkenlik göstermektedir. Apikal bölgede spiroket, kok ve çomaklar baskınken koronal bölgede daha çok filamanlar yer alır<sup>10</sup>.

Dental plak oluşumu için birçok basamak gerekir. Yeni fırçalanmış bir diş yüzeyi, pelikül olarak adlandırılan peptit, protein ve glikoprotein birikimlerinden

oluşan bir tabaka ile kaplıdır. Tükrük içeriğinden oluşan pelikül, diş yüzeyinde bulunan hidroksiapatit üzerinde seçici olarak toplanır<sup>109</sup>. Mikroorganizmalar da peliküle reseptörleri aracılığı ile bağlanırlar ve diş yüzeyinin primer kolonizatörlerini oluştururlar. Primer kolonize olan bakterilerin diş yüzeyine bağlanması ile birlikte diğer bakterilerin de tutunabileceği yeni reseptörler ortaya çıkar ve koadezyon gerçekleşir. Sekonder kolonize olan bakteriler, tüm mikroorganizmalar ile birlikte çoğalarak mikrokoloniler oluşturur ve olgun biyofilm tabakası meydana gelir<sup>10</sup>.

#### 2.2.4. Periodontal Muayene

Periodontal muayene sırasında tüm oral kavite dikkatlice değerlendirilmeli, muayene dudaklar, ağız tabanı, dil, damak, orofaringeal bölge, tükrük kalitesi ve miktarını da içermelidir. Bulgular periodontal problemler ile ilişkili olmasa da dişhekimi ağız içindeki tüm patolojik durumları belirlemek durumundadır.

Oral hijyen, birikmiş yemek artıkları, plak ve diş yüzeyindeki lekeler değerlendirilmelidir. *Fetor ex ore*, *fetor oris* veya *halitosis* olarak da adlandırılan ağız kokusu, tanısal olarak oldukça önemlidir, hem oral hem de ekstraoral nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Periodontal, periapikal ve diğer oral hastalıklar lenf nodu değişikliklerine neden olabileceğinden rutin olarak baş ve boyun lenf nodları muayene edilmelidir. Lenf nodları enfeksiyon, maligniteler veya rezidüel fibrotik değişiklikler sonucu büyümüş ve/veya endüre olmuş olabilir.

Dişler çürük, kötü onarım, gelişim defektleri, şekil bozuklukları, eksik dişler, hipersensitivite ve birbirleri ile temas ilişkisi açısından muayene edilmelidir. Protezlerin sağlamlığı, pozisyonu, sayısı ve komşu doğal dişler ile ilişkisi değerlendirilmelidir. Erozyon, abrazyon ve oklüzyon sırasında karşıdaki diş ile temasa bağlı oluşan aşınma olarak adlandırılan atrisyonun neden olduğu diş kayıpları saptanmalıdır. Diş üzerindeki pigment birikimleri ve kökenleri belirlenmelidir. Diş kökleri termal değişikliklere ve taktıl uyaranlara hassas olabilmektedir, hassasiyet noktası bir prob veya soğuk hava yardımı ile muayene edilerek saptanabilir. Tüm dişler hafif derecede olmak üzere fizyolojik olarak hareketlidir, bu hareketlilik sabah saatlerinde daha fazla olmak üzere gün içinde farklı saatlerde ve farklı dişlerde değişkenlik gösterir. Tek köklü dişler çok köklü dişlere göre daha hareketlidir ve en

fazla hareket, kesici dişlerde görülür. Hareket, daha çok horizontal yönde izlenir, daha az da aksiyel yönde olabilir. Hareketlilik, dişin iki metalik alet veya bir parmak bir de metalik alet ile sıkıca tutulup tüm yönlere hareket ettirilmesi ile derecelendirilir. Dişte hareket artışı, diş destek doku kaybı, oklüzyona bağlı travma, yaygın inflamasyon, periodontal cerrahi ve çenenin patolojik hadiseleri (osteomyelit, tümörler) sonucu gelişebilmektedir.

Diş pozisyonundaki değişiklikler özellikle gençlerde dişlerin anterior patolojik migrasyonu, dil ile diş itme alışkanlıkları sonucu gelişebilir veya lokalize agresif periodontitin bir bulgusu olabilir.

Perküsyon ile hassasiyet oluşumu, periodontal ligamandaki akut inflamasyonunun bir özelliğidir. Dişin uzun aksı boyunca farklı açılardan dişe uygulanan hafif bir perküsyon ile inflamasyon bölgesi saptanabilir.

Çene kapatılarak düzensiz hizalı dişler, dışa uzanım gösteren dişler, uygunsuz proksimal temas, yiyecek artıklarının birikim bölgeleri gibi plak oluşumunu kolaylaştıran tüm etkenler değerlendirilmelidir.

Supragingival plak ve diş taşı direkt olarak görülüp bir prob yardımı ile miktarı ölçülebilir. Subgingival diş taşını saptamak için her diş yüzeyi gingival tutunma bölgesine kadar dikkatlice muayene edilmelidir. Sıcak hava uygulama gingivanın yönünü çevirerek diş taşının görünmesini kolaylaştırabilir.

Gingivanın doğru bir şekilde değerlendirilebilmesi için kurutulması gerekir. Islak gingivadan ışık yansımaları detayların gözden kaçmasına neden olabilir. Görsel muayene ve aletler aracılığı ile yapılan muayeneye ek olarak normal elastikiyetteki patolojik değişiklikleri ve lokal eksuda alanlarını saptamak için sert fakat nazik bir palpasyon da uygulanabilir.

Periodontal cep muayenesi, cep varlığının saptanmasını, her diş yüzeyi için yaygınlığını, cep derinliğini, köke tutunma seviyesini, cep tipinin belirlenmesini içermelidir.

Gingival cep içine periodontal sond yerleştirilerek yapılan sondlamada sond, dişin uzun aksına olabildiğince paralel tutulup cep içerisinde direnç hissedilinceye kadar ilerletilir. Bu yöntem cebin saptanmasında tek güvenilir metot olmakla beraber renk değişikliği, diş yüzeyinden ayrılan gingiva kenarında bombeleşme, ödematöz, genişlemiş gingiva gibi ek klinik bulgular cep oluştuğunun bir göstergesi olabilir.

Kanama, süpürasyon, diş kaybı, dişin öne doğru ilerlemiş olması da cep oluşumunu gösteren ek bulgulardır.

Cep derinliği, cep tabanı ile marjinal gingiva arası mesafedir ve bu derinlik sağlıklı bir periodontal dokuda 2-3 mm'dir. Gingiva inflame ve cep epiteli atrofik veya ülserle ise prob cebe yerleştirildiğinde kanama olur. İnflame olmayan bölgeler ise nadiren kanar. İnflamasyonun şiddetine bağlı olarak kanama, belli belirsiz bir kanamadan gingival cep boyunca yoğun bir kanamaya kadar değişir. Olguların çoğunda sondlamada görülen kanama, inflamasyonu gösteren gingival renk değişikliklerinden daha erken bir bulgudur.

Gingival ataşman seviyesi, cep tabanı ile sementoenamel bileşke arası mesafedir. Ataşman seviyesindeki değişiklikler, periodontal hasar şiddetinin göstergesi olabilir.

Periodontal muayene sırasında gingival çekilme miktarını saptamak gerekir. Bunun için periodontal prob yardımı ile sementoenamel bileşke ile gingival marjin arası mesafe ölçülür.

Alveolar kemik seviyeleri, klinik ve radyografik inceleme ile değerlendirilebilir. Sondlama, bukkal ve lingual kemiklerin boylarını ve sınırlarını, interdental kemiklerin yapısını saptamada yardımcıdır.

Oral mukoza dişlerin lateral ve apikal bölgelerinde palpe edilerek hastanın lokalize edemediği ağrının orjini belirlenebilir. Periodontal dokudaki derin enfeksiyonlar ve periodontal apselerin erken evreleri palpasyon ile saptanabilir. Klinik olarak periodontal cepte eksuda varlığı, işaret parmağının marjinal gingivaya yerleştirilip hafifçe bastırılması ile belirlenir. Pürülan eksuda iç cep duvarında olduğundan dıştan bakıldığında fark edilemez. Bu nedenle, parmakla palpe edilmeden göz muayenesi tek başına yeterli değildir<sup>10</sup>.

### **2.2.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri**

Periodontal hastalıklar multifaktöryel hastalıklardır, oluşumlarında birçok benzer etyolojik ve predispozan faktör yer almakla birlikte birbirinden oldukça farklı risk faktörlerinden de bahsedilebilmektedir.

Mikroorganizmalar ve mikrobiyal ürünler, periodontal doku kaybına yol açan inflamatuvar reaksiyonun başlatılmasında ana etyolojik faktördür ancak

mikroorganizmaların inflamatuvar ve destrüktif etkisini arttıran çok sayıda lokal ve sistemik modifiye edici faktörün de rol aldığı bilinmektedir<sup>9</sup>.

#### *YAŞ, CİNSİYET VE SOSYOEKONOMİK DURUM*

Epidemiyolojik çalışmalarda, dişlerdeki ataşman kaybının prevalans ve şiddetinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada cinsiyet ile ataşman kaybı arasında bir ilişki saptanmış, erkeklerde kadınlara göre prevalansın daha yüksek ve periodontal destrüksiyonun daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Ancak cinsiyete bağlı genetik ve sosyokültürel faktörlerin de dolaylı olarak prevalans üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Sosyoekonomik durum, periodontal hastalıklar için önemli bir risk göstergesidir. Düşük sosyoekonomik düzeyli bireylerde dişlerdeki ataşman kaybı ve cep derinliği, yüksek sosyoekonomik düzeye göre daha fazla olabilmektedir<sup>9</sup>.

#### *ORAL MİKROORGANİZMALAR*

Ağız, vücudun tüm dışa açılan yüzeyleri ve barsak gibi sağlıklı konak ile simbiyotik yaşayan oldukça zengin bir mikroflora barındırmaktadır. Ağız içi mikroflora yüzlerce aerobik ve anaerobik bakteriyi içerir. Bunlardan bazıları geçici olarak bulunsa da bakterilerin çoğu dental plağın kalıcı elemanlarıdır. Bu mikroorganizmalar birbirlerine bağımlı koloniler oluşturarak diş yüzeyindeki biyofilm tabakasında yaşarlar<sup>120</sup>. Derin tabakalarda dişe tutunmuş, yoğun ve kompakt bir biçimde bulunurken daha hareketli formlar yüzeyel tabakada yer alır<sup>121</sup>.

Belli bazı bakteri kümeleri subgingival bölgede bir arada bulunarak hastalık durumlarında çoğalmaktadırlar. Bu patojenler arasında *P. gingivalis*, *Tannerella forsythensis* ve spiroketlerden *Treponema denticola* yer alır. Periodontal dokuların bu ve diğer mikroorganizmalar ile enfeksiyonu sırasında bakteriyel lökotoxinler, kollajenazlar, fibrinolizinler ve diğer proteazlar salgılanmaktadır. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* da özellikle genç erişkinlerde hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiş bir türdür<sup>122</sup>. Son çalışmalar herpes virüslerin ve ayrıca *Candida albicans* ve diğer mantarların da immünkompromize kişilerde periodontitis patogenezinde yer aldığını göstermektedir<sup>123</sup>.

### *IRK / ETNİK KÖKEN VE GENETİK FAKTÖRLER*

Dişlerdeki ataşman kaybının seviyesi etnik kökenden etkilenebilmektedir. Belli bazı etnik gruplarda, özellikle Afrika ve Latin Amerika kökenlilerde periodontal doku kaybı riski diğer etnik gruplara göre fazladır<sup>124</sup>. Biyolojik/genetik yatkınlık gibi, sigara kullanımı ve gelir düzeyi gibi belli bazı faktörler de etnik kökenle dolaylı ilişkili olarak bu gruplarda periodontal hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır<sup>9</sup>.

Bazı nadir sendromlar fagositleri, epitelyal yapıları, bağ dokuyu ve dişleri etkileyerek şiddetli periodontal hastalıklara neden olabilirler<sup>120</sup>. Bazı hastalıklar için sorumlu gen veya doku defekti tanımlanmıştır. Haim-Munk ve Papillon-Lefèvre sendromları, çocukluk çağı başlangıçlı periodontit, süt ve kalıcı dişlerde erken kayıplar ile karakterize, nadir, otozomal resesif sendromlardır. Bu sendromlar katepsin C gen mutasyonları sonucu oluşmaktadır<sup>125</sup>. Şiddetli periodontal tutulumun olduğu diğer hastalıklar arasında Chédiak-Higashi, Ehlers-Danlos, Kindler ve Cohen sendromları yer alır. İkiz çalışmalarına ait veriler, periodontitisli populasyonun yaklaşık %50'sinde genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir<sup>126</sup>. Bunun dışında sitokin genleri veya yakınındaki genlerde görülen varyasyonlar, periodontitisli hastalarda sistemik inflamatuvar yanıtı etkileyebilmektedir. Birçok genetik polimorfizm periodontal hastalıklar ile ilişkili olsa da günümüzde hastalık riskini ve tedavi yanıtını belirlemede genetik testlerin yaygın kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar bulunmamaktadır<sup>127</sup>.

### *BESLENME*

Spesifik bazı nutrisyonel eksikliklerin periodontal hastalıklar ile ilişkili olduğu, C vitamini eksikliğinin kollajen yapımında azalma, periodontal inflamasyon artışı, hemoraji ve diş kaybı ile birlikte skorbüte neden olduğu bilinmektedir<sup>120</sup>. Yoksul toplumlarda vitamin, eser element, protein kalori eksiklikleri önemli sorunlara yol açabilmektedir.

### *SİGARA VE ALKOL*

Sigara içenlerde periodontitis gelişim riski, içmeyenlere göre çok daha fazladır<sup>128</sup>. Bunun dışında tütün çiğneme de gingivitis, diş destek doku kaybı ve

prekanseröz gingival lökoplakiye neden olabilir<sup>129</sup>. Uzun süreli sigara içenlerde periodontal hastalık gelişme riski akciğer kanseri riski ile eşittir. Sigara içimi ile periodontal hastalık şiddeti arasında doz bağımlı bir ilişki vardır, ağır ve uzun süreli içicilerde doku kaybı, hafif içicilere göre fazladır<sup>120</sup>. Genel olarak çalışmalarda, sigara kullanımının dişlerdeki bağlantı kaybını sigara içmeyenlere göre 2-7 kat arttırdığı ve bu ilişkinin genç içicilerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir<sup>9</sup>. Sigara ayrıca periodontal hastalıkta tedavi ve cerrahi girişim başarısı üzerinde de olumsuz etkilidir. Sigara gibi alkol kullanımı dadaha az olmakla birlikte periodontal destek doku kaybına yol açmaktadır<sup>120</sup>.

### *HIV VE AIDS*

HIV hastalığının diğer patojenik faktörler ile karşılaştırıldığında kronik periodontitisin ilerlemesine az bir katkısı olsa da, HIV pozitif ve immünsüprese hastalarda, nekrotizan gingivit ve periodontitin farklı formları ortaya çıkabilmektedir<sup>130</sup>. Bazı HIV/akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında ağrı, dişeti kanaması, halitozis, ateş, halsizlik ve servikal lenfadenopati ile karakterize akut ülseratif nekrotizan gingivit gelişebilmektedir. Birçok HIV pozitif kişide bu problemler görülmemekle birlikte nekrotizan ülseratif periodontit varlığı CD4+ hücre sayısının  $\mu\text{L}$ 'de 200 hücrenin altına düştüğünün güçlü bir göstergesidir. Yüksek etkili antiretroviral tedavinin (highly active antiretroviral therapy, HAART) kullanımı ile HIV'de oral semptomların şiddeti giderek azalmaktadır<sup>131</sup>. Ancak Afrika'da diğer bölge ve ülkelere göre HIV/AIDS'li bireylerde oral tutulumun yaygınlığı artmaya devam etmektedir<sup>120</sup>.

### *OSTEOPOROZ*

Yapılan çalışmalarda osteoporozun periodontal hastalıklara yatkınlık oluşturduğunu görülmektedir. Yetmiş yaş üstü 179 Japon hastayı kapsayan üç yıllık bir çalışmada osteopenili hastalarda periodontal bağlantı kaybında artış bildirilmiştir<sup>132</sup>. Amerika'da osteoporozlu kadınlarda, yüksek diş plağı skorları varlığının periodontal bağlantı kaybı riskini arttırdığı ve bu riskin östrojen replasman tedavisi ile azaltılabildiği gösterilmiştir<sup>133</sup>.

### *DİABET*

Kesitsel ve prospektif çalışmalar tüm yaş gruplarında diabetli kişilerde, periodontal hastalıkların daha yaygın ve şiddetli olduğunu göstermektedir<sup>134</sup>. Kötü kontrollü diabeti olanlarda periodontitis ve ilerleyici kemik kaybı riski açısından bir artış olduğu bilinmektedir. Diabet, bozulmuş yara iyileşmesi, dental plak antijenlerine karşı abartılı monosit yanıtı ve bozulmuş nötrofil kemotaksisine yol açarak artmış lokal doku yıkımına neden olmaktadır<sup>120</sup>. *P. gingivalis* dışında subgingival plakta bakteriyel içerik açısından diabetli kişilerde ve diabeti olmayanlarda fark görülmemektedir<sup>135</sup>.

### *STRES*

Birçok hastalıkta olduğu gibi emosyonel ve psikososyal stres, periodontal hastalıklar için belirgin bir risk faktörüdür ancak hastalığın patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemektedir. Örneğin, travmatik yaşam olaylarının yol açtığı depresyon, kişinin stres olaylarıyla başa çıkamama yetisi, periodontal hastalık riskini de arttırabilmektedir<sup>136</sup>.

### *BOZULMUŞ KONAK CEVABI*

Şiddetli periodontal hastalık ve diş destek doku kaybı, birçok inflamatuvar hastalıkta olduğu gibi kişinin konak cevabı veya immün fonksiyonlarının bozulduğu birçok durumda görülebilmektedir. Sistemik hastalıklardan lösemi, trombositopeni ve agranülositoz, siklik nötropeni ve lökosit adezyon defektleri gibi lökosit hastalıkları da periodontal hastalıkların şiddetinde artmaya neden olabilir<sup>120</sup>.

#### **2.2.6. Patogenez**

Periodontal hastalıkların patogenezinde bakteri varlığı yanısıra konak duyarlılığı da önemli bir faktördür. Bakteriyel plağın kronik varlığına yanıt olarak gingival ve periodontal dokuda gelişen inflamatuvar yanıt, periodontal dokuda yıkıma ve periodontitisin klinik bulgularına neden olmaktadır<sup>120</sup>.

Subgingival biyofilm tabakası, gingival ve periodontal dokulardaki inflamatuvar yanıtı başlatıp devam ettirmektedir. Subgingival bakteriler zararlı metabolik ürünlerin salınımı ile direkt olarak doku hasarına katkıda bulunurken

periodontal patogenezdaki asıl önemi, doku hasarına neden olan inflamatuvar yanıtı aktive etmektir.

Mikrobiyal virulans faktörlerinden lipopolisakkaritler, inflamatuvar yanıtı başlatmada ve devam ettirmede anahtar role sahiptir. Lipopolisakkaritler biyofilm tabakasındaki bakterilerden salınarak dokularda inflamatuvar yanıtı stimüle etmekte, vazodilatasyon ve vasküler permeabilite artışına, kemotaksi ile inflamatuvar hücrelerin toplanmasına ve lökositlerden proinflamatuvar medyatörlerin salınımına yol açmaktadır<sup>10</sup>.

Bakteriyel plaklar çok sayıda metabolik artık ürün üretmekte, bu da direkt olarak doku hasarına katkıda bulunmaktadır. Bu zararlı ürünler arasında amonyak (NH<sub>3</sub>), hidrojen sülfid (H<sub>2</sub>S) ve butirik asit ve propiyonik asit gibi kısa zincirli karboksilik yağ asitleri yer almaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri doku yıkımını ve periodontal cepte kanamayı arttırarak mikroorganizma için besin desteği sağlarlar, ayrıca immün hücrelerden sitokin salınımını arttırırlar, lipopolisakkarit, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar uyarılara karşı inflamatuvar yanıtı güçlendirirler<sup>137</sup>. Bakteriyel plaklar, kollajen, elastin, fibronektin gibi periodontal dokuların yapısal proteinlerini parçalayabilen proteazlar üretirler. Bu proteazlar, konak yanıtını azaltarak doku bütünlüğünü bozarlar ve dokuya mikrobiyal invazyonu kolaylaştırırlar<sup>10</sup>. Periodontal dokularda mikrobiyal invazyon tartışmalı bir konudur. Histolojik kesitlerde kok, filaman ve rodlardan oluşan bakteriler, epiteldeki interselüler aralıkta tanımlanmıştır. Periodontal patojenlerden *P. gingivalis* ve *A. actinomycetemcomitans*'ın gingival dokuları invaze ettiği gösterilmiştir<sup>138</sup>. *F. nucleatum* da oral epitel hücrelerini invaze edebilir. Konak hücrelerini rutin olarak invaze eden bakteriler, noninvazif bakteriler ile agregatlar oluşturarak onların girişlerini kolaylaştırmaktadır<sup>139</sup>.

Bakteriyel fimbrialar periodontal dokulardaki inflamatuvar yanıtı, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  sekresyonu yönünde uyarıp IL-12 üretimini inhibe ederek, bakteriyel DNA'lar da bağışıklık sistemi hücrelerini Toll benzeri reseptör (Toll like receptor, TLR)-9 aracılığıyla uyarıp makrofaj ve gingival fibroblastlardan TNF- $\alpha$  ve IL-6 salınımına yol açarak periodontal patogeneze üzerinde etkilidir<sup>140-141</sup>.

Periodontal dokularda kronik subgingival biyofilm varlığına karşı gelişen inflamatuvar ve immün yanıt, koruyucu olmakla birlikte bir yandan da doku hasarına

neden olmaktadır. Periodontal hastalıklarda oluşan doku hasarından esas olarak subgingival bakteri varlığına karşı çeşitli inflamatuvar medyatörlerin salınımı ve enzimlerin bozulmuş regülasyonu sorumludur. Örneğin romatoid artritte uzun süreli, aşırı inflamatuvar yanıt ve birçok sitokin artmış üretimi sonucu eklemlerde doku hasarı gelişmektedir. Romatoid artritli olgularda başlatıcı faktör, eklemlerdeki yapısal komponentlere karşı gelişen otoimmün yanıtıdır. Periodontitiste ise başlatıcı faktör subgingival biyofilm tabakasıdır. Her iki hastalıkta da yıkıcı inflamatuvar olaylar benzer olsa da anatomik farklılıklardan kaynaklanan patogeneze farklılıkları mevcuttur<sup>10</sup>.

Sitokinler, periodontal hastalıklarda immün yanıtın her basamağında anahtar rol oynarlar. Periodontal patogeneze üzerinde en fazla çalışılan sitokinler IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'dır. Her iki sitokin de periodontal dokularda doğal immün yanıtın başlatılmasında, regülasyonunda ve sürdürülmesinde, vasküler yanıtta ve nötrofil gibi efektör hücrelerin periodontal dokulara migrasyonunda önemlidir. Prostaglandinler, inflamasyonun önemli medyatörlerindendir, özellikle PGE<sub>2</sub>, kollajen, gelatin ve elastin gibi ekstraselüler matriks proteinlerini parçalayan metalloproteinazların salınımına ve osteoklastik kemik rezorpsiyonuna neden olarak periodontitisteki doku hasarına katkıda bulunur<sup>142</sup>.

Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olaylar arasındaki denge, hastalığın progresyonunda önemlidir. Antiinflamatuvar sitokinlerden IL-10, TGF- $\beta$ , IL-1Ra, IL-1F5 ve muhtemelen IL-1F10'un da farklı fonksiyonel aktiviteler ile patogeneze yer aldığı düşünülmektedir.

İlerlemiş inflamatuvar yanıt alveolar kemiğe yaklaştıkça osteoklastik kemik yıkımı başlar. Kemiğe bakteriyal invazyonu engellemek için koruyucu olan bu mekanizma, dişte sallanma ve diş kaybına neden olabilmektedir<sup>10</sup>.

### **2.2.7. Sistemik Hastalıklar ile İlişki**

Periodontal hastalıklar, subgingival, supragingival biyofilm tabakası ve konak inflamatuvar yanıtın birbiri ile ilişkisi sonucu meydana gelen bir takım enfeksiyöz ve inflamatuvar olayları kapsar. Subgingival bölgede kolonize olan mikroorganizmalar ve bakteriyel metabolitlerden oluşan biyofilm tabakası, inflamatuvar yanıtın oluşumuna yol açmaktadır. Konak immün sistem aktivasyonu, esas amacı koruyucu

olmakla birlikte sitokinlerin, proinflamatuvar mediatörlerin ve matriks metalloproteinazların sentez ve salınımını uyararak doku yıkımına katkıda bulunmaktadır. Periodontal yıkımın şiddeti ve seyri, lokal biyofilm tabakasının virulansı ile konak immün yanıt arasındaki dengeye bağlıdır<sup>143</sup>. Literatürde yer alan bazı çalışmalar periodontal hastalıkların kronik, inflamatuvar ve enfeksiyöz doğası nedeni ile vücutta başka bazı hastalıkları da tetikleyebileceğini göstermektedir<sup>109,110,143-152</sup>. Çalışmalarda periodontal hastalıkların sistemik hastalıklara yatkınlıktaki rolü araştırılmış ve temel olarak üç farklı mekanizma aracılığı ile uzak bölgelerde inflamatuvar cevabı tetiklediği öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan biri bakteriyemidir<sup>143</sup>. Periodontal inflamasyon gingival kanama, cep epitel ülserasyonu ve gingival cepteki bakteri sayısında artışa neden olmaktadır<sup>146</sup>. Supragingival ve subgingival biyofilm tabakasındaki bakteriler, periodontal dokudaki ülser epitelinden kan akımına geçmektedirler<sup>143</sup>. Geçici bakteriyemi yaptığı bilinen diş taşı temizleme, diş çekme gibi invaziv prosedürler dışında diş fırçalama, çiğneme gibi günlük aktiviteler de bakterilerin ve bakteri ürünlerinin kan akımına geçişine neden olmaktadır. Literatürde yapılan çift kör klinik bir çalışmada, diş çekimi ve diş fırçalama sonrası bakteriyemi gelişimi değerlendirilmiş ve her iki uygulamanın da benzer oranda bakteriyemiye neden olduğu gösterilmiştir. Çiğneme hareketi de özellikle ilerlemiş periodontitis vakalarında, subgingival biyofilm tabakasında yer alan bakteriyel endotoksinlerin kan akımına geçişini kolaylaştırmaktadır<sup>143</sup>.

Oral patojenlere karşı gelişen konak immün yanıtı, periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan ikinci bir mekanizmadır<sup>143</sup>. Paraskevas ve ark. tarafından derlenen bir metaanalizde plazma C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, kontrollere göre yüksek bulunmuştur<sup>146</sup>. Başka çalışmalarda da periodontal hastalıkların yüksek serum CRP düzeyleri ile birlikteliği gösterilmiştir. CRP'ye ek olarak, akut faz reaksiyonunun ve CRP'nin temel uyarıcısı olan IL-6, fibrinojen ve IL-18'in sistemik seviyeleri de periodontitisli bireylerde yüksek bulunmuştur<sup>146</sup>. Vidal ve ark.nın yaptığı bir çalışmada şiddetli periodontitis olan hastaların periodontal tedavi öncesi ve tedaviden üç ay sonra, IL-6, CRP ve fibrinojen düzeyleri ölçülmüş, tedavi sonrası sistemik inflamasyonun göstergesi olan bu üç belirteçte önemli bir düşüş kaydedilmiştir<sup>143</sup>. Tüm bu bulgulara dayanarak

periodontal hastalıkların, serum proinflatuvar belirteçlerde yükseklik ile seyreden düşük şiddetli bir sistemik inflamatuvar hastalık olduğu söylenebilir.

Enfeksiyon ve immün yolak bileşenlerinin hematojen yayılımı, periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişkiye yönelik başka bir açıklamadır. Oral bakterilerden, en çok *S.mutans* ve *A.actinomycetemcomitans* olmak üzere, kalp kapakçıkları ve aort anevrizmalarından izole edilmiştir<sup>143</sup>.

Bahsedilen bu mekanizmalar aracılığı ile periodontal hastalıkların kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar, diyabet, solunum sistemi hastalıkları, romatizmal hastalıklar, gebelerde preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı, kronik böbrek hastalığı ve *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğuna dair literatürde pek çok veri yer almaktadır<sup>10,109,143-148,151,152</sup>.

### 2.3. *Helikobakter Piloni*

#### 2.3.1. Mikrobiyolojik Özellikleri

İlk olarak 1979 yılında Avustralyalı patoloğ Robin Warren tarafından histolojik inceleme için gönderilmiş gastrik biyopsi örneklerinde kıvrımlı bir bakterinin olduğu, bu mikroorganizmaların gastrik mukoza içinde değil de dokuyu kaplayan mukus tabakasında yer aldığı farkedildi. 1983 yılında da Barry Marshall ve Warren tarafından bu mikroorganizma biyopsi örneklerinden izole edildi<sup>153</sup>.

*H.pylori* organizmaları, spiral yapılı, mikroaerofilik, gram negatif bakterilerdir. Katı besiyerinde kültürü yapıldığında çomak benzeri yapılıdır, spiral yapı görülmez veya nadirdir. Katı ve sıvı besi yerinde uzun süreli kültür sonrası “S” harfi şeklinde, kısa sarmallı kokoid formlar baskınlık kazanır. Kokoid formlar metabolik olarak aktiftir ancak in vitro kültüre edilemez. 0.5-1.0 X 2.5-5.0 boyutlarında, bakteriyel motiliteyi sağlayan, hepsi aynı uçtan köken alan, 4-6 adet flagellası olan organizmalardır<sup>154</sup>.

Zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olup %5-10'luk CO<sub>2</sub>'li ortamlara gereksinim duyar. %5-7 at kanlı agarda zayıf da olsa bir hemoliz oluşturur. Üremesi için uygun diğer besiyerleri brucella, çikolata, colombia ve skirrow agarlardır.

Kan, hemin, serum, nişasta, kömür içeren besiyerlerini daha çok severler. En iyi üreme ortamlarından biri de nemlendirilmiş çikolata agardır. İdeal olarak

37°C'de, %98 nemli ve %5-15 CO<sub>2</sub>'li ortamlarda 4-7 günde, yaklaşık 1-15 mm çapında, yuvarlak, dışbükey, şeffaf koloniler yapar. *H.pylori* üreaz, katalaz, DNAaz, alkalen fosfataz, lösinaminopeptidaz, gamaglutamil aminopeptidaz enzimleri salgılayabilir. Bunlardan, özellikle üreaz testinin pozitifliğine yol açan üreaz enzimi, bakterinin doğrudan tanımlanmasında kullanılmaktadır<sup>155</sup>.

Fenotipik düzeyde tüm *H.pylori*'ler aynı olmakla birlikte genotiplerinde bazı farklılıklar vardır ve bu farklılıkların ülser yapıcı etki ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. *H.pylori*'lerin, lipopolisakkarit yapı, vakuole edici sitotoksin A (vacuolating cytotoxin, vacA), sitotoksin ilişkili gen A (cytotoxin associated gen A, cagA) ve nötrofil aktivasyonu açısından farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bakteri, lipopolisakkarit antijenlerine göre tiplendirilebilir. Flajeller antijenleri ise ortak yapıdadır. Ayrıca vacA, *H.pylori*'lerin %65'inde bulunur ve epitel hücresinde vakuol oluşumu ile karakterize bir hasara yol açar<sup>155</sup>.

### 2.3.2. Enfeksiyon Patogenezi ve İmmünolojisi

*H.pylori* hayatta kalmayı başarabilmek için konağın savunma mekanizmalarından kaçmayı ve midedeki asidik ortam ile başa çıkmayı sağlayan birçok mekanizma geliştirmiştir<sup>156</sup>. Üreyi karbondioksit ve amonyağa çeviren üreaz enzimi ile midedeki asidik ortamın üstesinden gelirken gastrik mukusun viskozitesini değiştirerek bakteri motilitesini arttırmaktadır. Spiral yapı ve çok sayıda flajella gibi fiziksel özellikler de gastrik peristaltizmden etkilenmeksizin gastrik mukozada yaşayabilmesini sağlar<sup>157</sup>.

Asidik ortamda hayatta kalabilme yetisine ek olarak *H.pylori*'nin konak savunma mekanizmalarından kaçabilmesi gereklidir. Bakteri, öncelikle doğal bağışıklık sisteminin üstesinden gelebilmelidir. Bu nedenle, hücre duvarında yer alan bakteriyel endotoksinlerini, lipopolisakkarit, flajel gibi antijenlerini modifiye etmektedir<sup>157,158</sup>. *H.pylori* konakta kolonizasyonu sağlayan çok sayıda virülans faktörü içerir. *H.pylori* genomu, dış membran porin proteinleri (outer membrane porin proteins, Hop) olarak bilinen birtakım bakteriyel dış membran proteinlerini kodlayarak gastrik epitel hücrelerine tutunmayı kolaylaştırır. Bu proteinler arasında kan grup antijenini bağlayıcı adezyon A (blood group antigen-binding adhesion A, BabA), dış inflamatuvar protein A (outer inflammatory protein A, OipA), sialik asit

bağlayıcı adezin A (sialic acid-binding adhesin, SabA) yer almakta olup bunlardan BabA ve OipA, proinflatuar sitokinlerin salınımını uyarır<sup>158-160</sup>. Adezinlere ek olarak *H.pylori* genomu başka bazı virulans faktörlerini de kodlamaktadır. Bu genlerin çoğu sitotoksin ilişkili gen patojenite adasında (cytotoxin-associated gene pathogenicity island, cag PaI) yer almaktadır. Cag PaI içeren bakteriler ile enfekte hastalarda peptik ülser ve gastrik kanser gelişme riski daha fazla bulunmuştur. Cag PaI tarafından kodlanan cagA proteini, konak epitel hücrelerine girip fosforile olarak konak hücrede büyüme faktörü gibi davranmakta ve IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımını uyarılmaktadır.

Başka ilginç bir virulans faktörü de vacA'dır. Bu ekzotoksin epitelyal hücrelerde membran kanalları açıp mitokondriyal membranla etkileşerek apoptozu indükler.

*H.pylori* ile enfeksiyon, kronik inflamasyon ile tetiklenen bazı immün yanıtların konakta gelişimine neden olmaktadır. Gastrik epitel hücre yüzeyinde bulunan MHC II'ye bağlanan patojenler, apoptozu indükleyebilmektedir<sup>161</sup>.

CagA proteininin gastrik epitel hücrelerine girişi ile TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 ve en önemlisi de IL-8 olmak üzere çok sayıda proinflatuar sitokin salınır<sup>162,163</sup>. VacA proteini, makrofajlar, T ve B lenfositler ile etkileşir. IL-2 üretiminde azalma ve IL-2 bağımlı T lenfosit proliferasyonunda süpresyona neden olur<sup>164</sup>.

*H.pylori* enfeksiyonu, asıl olarak Th1 T hücre yanıtına, IL-2 ve IFN- $\gamma$  artışına neden olmaktadır<sup>165</sup>. *H.pylori* ile B lenfositleri arası ilişki kontrolsüzdür ve daha çok da CD5+ olmak üzere B hücrelerinin çoğalmasına, polireaktif ve otoreaktif IgM ve IgG antikorlarının üretimine neden olmaktadır<sup>166</sup>. Son çalışmalar, *H.pylori* ile kronik enfeksiyon ve üreaz maruziyetinin, B lenfositlerin bu alt tipinde stimülasyona ve hücrelerin yaşam süresinde artışa neden olduğunu göstermiştir<sup>167</sup>. Üretilen antikorlar patojenin yok edilmesini sağlamaz, anti-H/K-ATPaz antikorları gibi otoreaktif antikorların oluşumuna neden olmaktadır. Bu otoantikorlar da gastrik atrofi gelişimi ile ilişkilidir<sup>168</sup>.

### 2.3.3. Dental Plakta Kolonizasyonu

Dental plağın *H.pylori* için uygun bir ortam sağladığı ve gastrik mukoza reeneksiyonları için bir kaynak oluşturduğu tartışılmalı bir konudur. Bazı yazarlar

*H.pylori*'nin normal oral mukoza florasının elemanı olduğunu, konak ile komensal ilişki içinde bulunduğunu ancak az sayıda olmasından dolayı güvenilir tanısının konmasının mümkün olmadığını, bazı yazarlar ise *H.pylori*'nin oral florada sürekli olarak bulunmadığını, bulunması halinde gastroözefageal reflü sonucu olabileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>169</sup>.

Farklı tanısal yöntemler kullanılarak yapılan çalışmalarda, *H.pylori*'nin dental plaktaki prevalansı ile ilgili farklı sonuçlar (%0–100) ortaya konmuştur. Değişik sonuçların nedeni olarak da kullanılan yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünün farklılığı, örnek gruplarındaki farklılıklar gösterilmiştir<sup>169-174</sup>.

Dental plak oluşumu için bakteri türlerince oluşturulan koagregasyon aktivitesi oldukça önemli bir faktördür. Ishihara ve ark., *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* zincirlerinin *H.pylori* türleri ile oldukça güçlü bir koagregasyon yaptıklarını göstermişlerdir. Ancak bazı tükürük komponentleri periodontal bakterilerin yaptığı bu koagregasyonu inhibe edebilmektedir<sup>175</sup>. Mentis ve ark., 20 farklı vericinin tükürük örneklerinden elde ettikleri müsün preparatlarının, *H.pylori* türlerinin eritrositlere bağlanmasını inhibe ettiklerini göstermiştir<sup>176</sup>.

Yapılan çalışmalarda Tablo 2.1.de yer alan çeşitli oral bakteri türlerinin *H.pylori* zincirinin büyümesini kültür ortamında inhibe ettikleri gösterilmiştir. Kültür örneklerinden alınan *S. mutans* ve *P. intermedia*'nin da *H.pylori* türlerinin büyümesi üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi vardır.. Birçok oral bakterinin büyüme inhibisyon aktivitesi 80 °C'de 60 dakika ısıtılmadan veya proteaz tedavisinden etkilenmektedir ki bu da bu bakterilerin *H.pylori* türlerine karşı bakteriyosin benzeri inhibitör protein ürettiklerini göstermektedir. Oral bakteri ürünleri tarafından *H.pylori*'nin çoğalmasının inhibisyonu oral kavitedeki mikroorganizmaların canlılığını da etkilemektedir<sup>177</sup>.

**Tablo 2.1.** H.pylori üremesini inhibe eden oral bakteriler

- Streptococcus sanguis
- Streptococcus oralis
- Streptococcus mitis
- Streptococcus salivarius
- Streptococcus mutans
- Streptococcus sobrinus
- Actinomyces naeslundii
- Porphyromonas gingivalis
- Prevotella intermedia
- Prevotella nigrescens
- Fusobacterium nucleatum
- Actinobacillus actinomycetemcomitans

H.pylori fiziksel veya kimyasal strese maruz kaldığında temel solunum fonksiyonlarını yerine getirebilen ancak kültüre edilemeyen kokoid formlara dönüşmektedirler. S.mutans veya P.intermedia türü oral bakteriler ile kültüre edilen H.pylori'nin kokoid formlarının sayısı kontrol gruplarına göre oldukça fazla bulunmuştur<sup>178</sup>. Supragingival plağın artmış oksijen maruziyeti ve oral bakterilerin aktivitesi sonucu oluşan morfolojik değişiklikler, H.pylori'nin oral kaviteden izole edilememesine neden olmaktadır<sup>169</sup>. Song ve ark., H.pylori'nin komensal bir bakteri olabileceğini, dental plaklarda H.pylori varlığının midede organizma varlığından bağımsız olduğunu, bulunmasının midede enfeksiyon oluşturacağı anlamına gelmeyeceğini öne sürmüşlerdir<sup>174</sup>.

Song ve ark.a ait başka bir çalışmada H.pylori prevalansı sırasıyla molardan, premolar ve kesicilere doğru %82, %64 ve %59 olarak bulunmuş, alınan supragingival plak örneklerinin lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu değişkenliğin H.pylori'nin mikroaerofilik karakterinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Teorik olarak oksijen maruziyeti kesici dişlerden molar dişlere doğru azalmakta ve H.pylori'nin molar bölgede çoğalması da kolaylaşmaktadır<sup>179</sup>.

### 2.3.4. Tanı Yöntemleri

*H. pylori* enfeksiyonunun tanısında kültür, histopatoloji, hızlı üreaz testi, moleküler testler, seroloji, üre nefes testi, dışkıda antijen aranması gibi çeşitli yöntemlerden yararlanılmaktadır<sup>180</sup>.

#### *KÜLTÜR*

*H. pylori* kültürde üretilmekte ve tanı için altın standart kabul edilmektedir<sup>181</sup>. Kültürün diğer yöntemlere göre bazı avantajları vardır. Enfeksiyonun etyolojik tanısının yanısıra antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç profillerinin belirlenmesine, virulans faktörlerinin saptanmasına, aşı ve antijen hazırlanmasına ve epidemiyolojik çalışmalarda kullanımına olanak sağlar<sup>180</sup>. *H. pylori*, % 5–10 CO<sub>2</sub> içeren mikroaerofilik bir çevre, yüksek nem, 35-37°C'de maksimum 7-10 günlük bir inkübasyon gerektirir. Üreaz, katalaz ve oksidaz pozitif, gram negative, kıvrımlı basillerden oluşan, şeffaf renkli, yaklaşık 3 mm'lik koloniler oluşturur<sup>153</sup>.

#### *HISTOPATOLOJİK İNCELEME*

Standart biyopsi, *H.pylori*'nin tanısında başka bir invaziv yöntemdir. *H.pylori* araştırılmasında biyopsi materyali ve epitelyal tabakalar rutin olarak boyanır. Hematoksilen eozin boyası ile *H.pylori*'nin tanımlanması güçtür. Fakat etrafında polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) artması *H.pylori* enfeksiyonu lehine bir bulgudur. Giemsa boyası ile *H.pylori* kolayca boyanır ve saptanır<sup>155</sup>.

#### *HIZLI ÜREAZ TESTİ*

*H. pylori* üreaz aktivitesinin tespitine dayalı bir yöntemdir. Test, örnekte bulunan *H.pylori*'nin üreyi hidrolize etmesi sonucu açığa çıkan amonyanın pH'yı yükselterek renk indikatörü olan fenol kırmızısında renk değişimi yaratması esasına dayanır. Yapılan kantitatif çalışmalarda örnekte en az 10<sup>4</sup> bakteri olması halinde pozitif sonuç alınmaktadır<sup>182</sup>.

#### *MOLEKÜLER TANI YÖNTEMLERİ*

Moleküler yöntemler, özellikle son yıllarda *H. pylori* ve diğer *Helicobacter* türlerinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntemler

tiplendirmede, antibiyotik duyarlılığının saptanmasında ve virülans faktörlerinin belirlenmesinde önem kazanmıştır. Moleküler yöntemler mide biyopsi örnekleri dış örneklerden *H. pylori* ve/veya diğer *Helicobacter* türlerini saptamak için de kullanılabilir. Ancak moleküler bir yöntemle gösterilen *Helicobacter*'in canlı olup olmadığı saptanamamaktadır<sup>183</sup>.

#### ÜRE NEFES TESTİ

Noninvaziv, ürenin hidrolizi prensibine dayanan bir testtir. Midede *H.pylori*'nin varlığında üre hidrolize olur, solunumla açığa çıkar. Bu testte radyoaktif karbon 13 veya karbon 14 ile işaretlenmiş ürenin ağızdan alınımı, bunun bakteri tarafından parçalanması ve ortaya çıkan işaretli CO<sub>2</sub>'nin ekspirasyon havasında saptanması esasına dayanır<sup>155</sup>.

#### SEROLOJİ

*H. pylori* enfeksiyonu organizmada güçlü lokal ve sistemik bir antikor yanıtına neden olur. Bakteriye özgül IgM antikorlar kısa süreli olarak yükselir, IgG ve IgA enfeksiyon süresince artar ve tedavi edilmedikçe yüksek kalır. Tedaviyi izleyen aylarda eradikasyon sağlandıysa IgG ve IgA düzeyleri düşer. IgG düzeyi hiçbir zaman tamamen negatifleşmez. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi ve tedavi bitiminden itibaren üç-altı ay sonra olacak şekilde iki titrasyonun karşılaştırılması gerekmektedir<sup>183</sup>. Başarılı tedavi edilen olgularda IgG cevabı azalırken, nükslerde tekrar yükselir<sup>155</sup>. Serolojik testlerle serumda anti-*H. pylori* IgG'nin araştırılması için günümüzde en yaygın kullanılan yöntem ELISA olup bu amaçla çeşitli firmalarca üretilmiş kitler ticari olarak temin edilebilmektedir<sup>180</sup>. Ayrıca immüno blot, kompleman birleşmesi, pasif hemaglutinasyon ve benzeri yöntemler de, başarı oranları yüksek olmamakla birlikte, anti *H.pylori* antikorlarının varlığını saptamaya yönelik ikincil testler olarak kullanılmaktadır<sup>155</sup>.

*DIŞKIDA ANTİJEN ARANMASI*

DıŐkı rneğindeki *H.pylori* antijeninin bu antijene spesifik monoklonal bir antikarla kaplı kolloidal lateks partikülleri ile reaksiyona girmesi ve oluşan kompleksin reaksiyon bölgesine kromotografik göçüne dayanan bir yöntemdir<sup>155</sup>.

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Haziran 2013 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniklerinde RAS tanısı alan ve takip edilen hastalar prospektif olarak dahil edildi. Kontrol grubu, RAS dışı bir nedenle erişkin polikliniklerine başvuran veya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş gönüllülerden seçildi. Tüm bireyler yapılacak işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek onamları alındı.

#### Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş veya üstü olması
- Klinik muayene ve/veya tıbbi hikaye ile RAS tanısı alması
- Yılda en az 3 kez RAS atağı geçirmesi
- Hasta ve gönüllülerin çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve “Bilgilendirilmiş Onam Formu”nu okuyup imzalaması

#### Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Gebe olması
- Diabet tanısı olması
- Behçet hastalığı tanısı olması
- RAS dışı oral mukozal tutulumun eşlik ettiği bir dermatolojik hastalığın olması
- Son bir ay içinde sistemik etkili herhangi bir antibiyotik veya antiinflamatuvar ilaç kullanmış olması

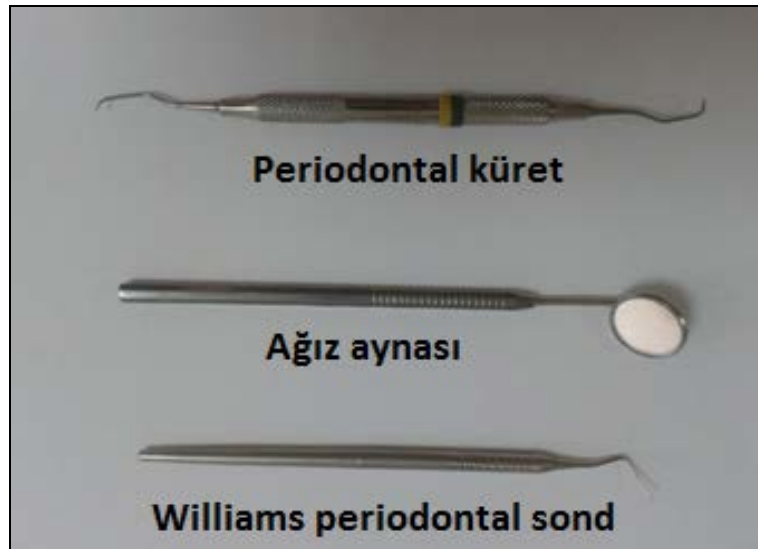
#### 3.2. Hasta Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen RAS hastalarında yaş, cinsiyet, iletişim bilgileri, özgeçmiş, ailede RAS veya Behçet hastalığı olup olmaması, sigara kullanım hikayesi, hastalık süresi, tetikleyici faktörler, almakta olduğu tedavi, yıllık atak

sıklığı, her bir ataktaki aft sayısı, aftların yerleşim yeri, iyileşme süresi ve aftların tipi sorgulanarak Ek 1’de yer alan ‘‘Dermatolojik Hasta Takip Formları’’na kaydedildi.

Diş hekimi tarafından hasta ve kontrol grubunun ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışları; diş hekimine gitme sıklığı, diş hekimine en son gidiş tarihi, diş fırçalama alışkanlıkları, diş ipi ve ara yüz fırçası olmak üzere ek oral hijyen aracı kullanımı ve gargara kullanımı sorgulanarak Ek 2’de yer alan ‘‘Periodontolojik Hasta Takip Formları’’na kaydedildi.

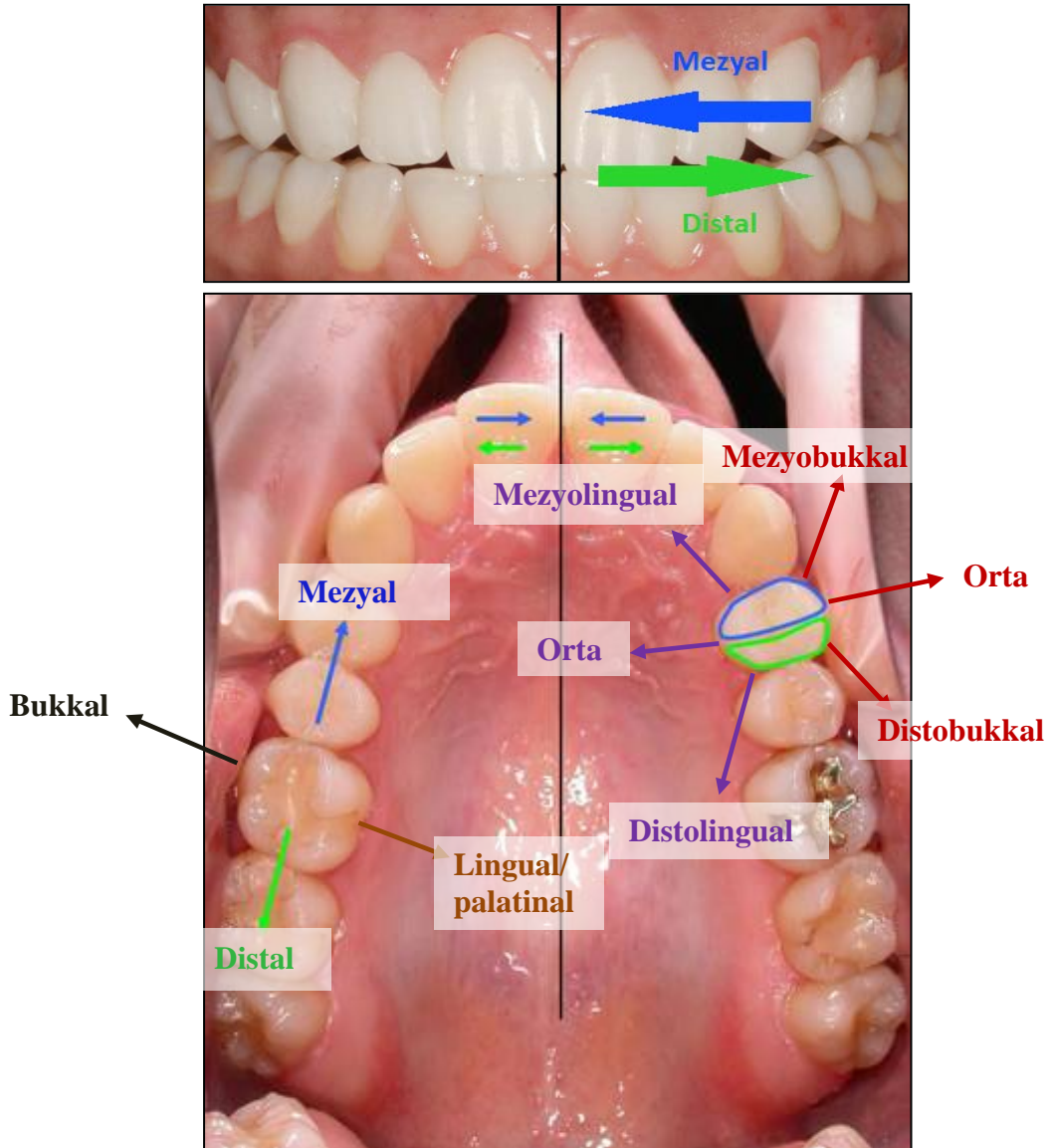
Resim 3.1.’de görülen periodontal küret, ağız aynası ve Williams periodontal sond kullanılarak aynı dişhekimisi tarafından periodontal muayeneleri yapıldı



**Resim 3.1.** Periodontal muayenede kullanılan aletler

Periodontal muayenede sondlama cep derinliği, plak miktarı, dişeti inflamasyonu ve klinik ataşman kaybı değerlendirildi ve bunların ölçümüne yönelik epidemiyolojik araştırmalar için geliştirilmiş olan klinik ölçüm yöntemleri kullanıldı.

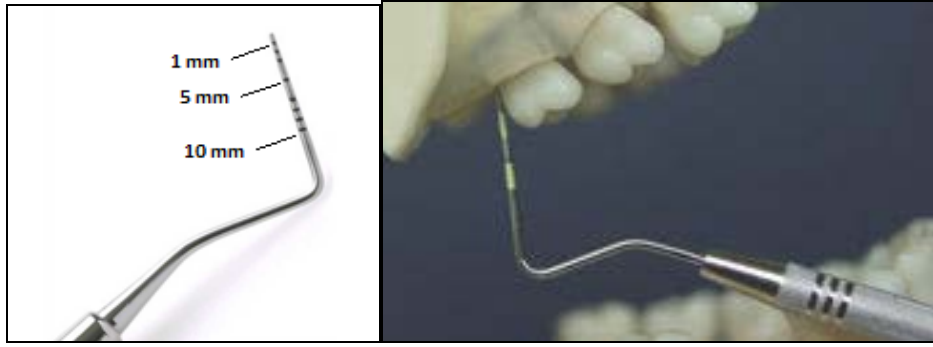
Hastaların periodontal ölçümleri yapılırken diş yüzeyleri Resim 3.2.’de görülen belli anatomik bölgelere ayrıldı. Bukkal ve lingual/palatinal yüzeylerin mezyal ve distal kısımları üzerinde ölçümler yapıldı.



**Resim 3.2.** Diş yüzeylerinin anatomik isimlendirmesi

### SONDLAMA CEP DERİNLİĞİ (SCD)

Periodontal hastalığa bağlı olarak meydana gelen cep derinliklerinin saptanabilmesi amacıyla dişlerin üçü bukkal (mezyobukkal, orta ve distobukkal), üçü de lingual/palatinal (mezyolingual, orta ve distolingual) yüzeyden olmak üzere toplam 6 bölgede cep tabanı ile marjinal gingiva arası mesafe periodontal sond yardımıyla ölçüldü. Resim 3.3.'de görüldüğü gibi sondlama sırasında sond, dişin uzun aksına olabildiğince paralel tutulup cep içerisinde direnç hissedilinceye kadar ilerletilerek değerler milimetrik olarak kaydedildi.



**Resim 3.3.** Williams periodontal sond ile cep derinliğinin ölçülmesi

Her diş için kaydedilen değerler toplanıp 6'ya bölünerek her bir diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için sondlama cep derinliği değeri belirlendi.

$$SCD(\text{diş}) = \frac{\text{Toplam diş yüzey skoru}}{6}$$

$$SCD(\text{birey}) = \frac{\text{Toplam SCD(diş)}}{\text{Toplam diş sayısı}}$$

### *PLAK İNDEKS (Pİ)*

Löe ve Sillness tarafından 1967 yılında geliştirilen plak indeks sistemi ile plak miktarı belirlendi. Dişlerin bukkal, lingual/palatinal, mezyal ve distal olmak üzere dört yüzeyinden periodontal sond yardımıyla ölçümler yapılarak saptanan plak miktarı 0-3 arasında skorlanarak kaydedildi.

Plak indeks sistemine göre skorlama aşağıdaki şekilde yapıldı.

**0:** Sond dişeti kenarı boyunca gezdirildiğinde plak yok

**1:** Gözle görülen plak yok ancak sond diş üzerinde marjinal gingiva boyunca gezdirildiğinde çok az plak varlığı

**2:** Plak gözle görülür, diş yüzeyinde marjinal gingiva boyunca sürekli şerit halinde uzanım gösteren, interdental bölgeyi tamamen doldurmayan plak varlığı

**3:** Dişeti kenarı boyunca diş yüzeyini doldurup orta hatta doğru uzanan, interdental bölgeyi tamamen dolduran plak varlığı.

Dişin her dört yüzeyi için ayrı ayrı skorlamalar yapıp toplam skor dörde bölünerek her diş için, her diş skorunun toplamı da diş sayısına bölünerek birey için plak indeks değeri bulundu<sup>184</sup>.

$$Pİ(\text{diş}) = \frac{\text{Toplam diş yüzey skoru}}{4}$$

$$Pİ(\text{birey}) = \frac{\text{Toplam Pİ(diş)}}{\text{Toplam diş sayısı}}$$

### *GİNGİVAL İNDEKS (Gİ)*

Bu indeks ile gingival inflamasyonunun varlığı ve inflamasyonun en önemli bulgusu olan kanama değerlendirildi. Tüm dişlerin bukkal, lingual/palatinal, mezyal ve distal olmak üzere dört yüzeyinden aşağıdaki skorlama sistemine göre ölçümler yapıldı.

0: Sağlıklı dişeti, inflamasyon yok.

1: Gözle görülebilir hafif inflamasyona bağlı olarak hiperemi ve ödem bulunmakta ancak sondlamada kanama yok.

2: Orta derecede inflamasyona bağlı olarak hiperemi ve ödem bulunmakta, sondlamada kanama var.

3: Şiddetli inflamasyona bağlı ileri derecede hiperemi, ödem ve parlaklık bulunmakta, spontan kanama eğilimi var.

Dişin dört farklı yüzeyi için verilen skorlar toplanıp dörde bölünerek her bir diş için, ayrıca diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için gingival indeks değeri belirlendi<sup>184</sup>.

$$GI(\text{diş}) = \frac{\text{Toplam diş yüzey skoru}}{4}$$

$$GI(\text{birey}) = \frac{\text{Toplam GI}(\text{diş})}{\text{Toplam diş sayısı}}$$

#### *KLİNİK ATAŞMAN KAYBI (KAK)*

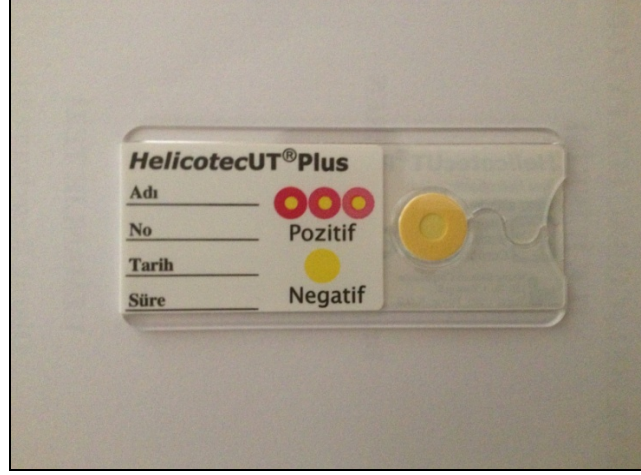
Klinik ataşman kaybı olarak sementoenamel bileşke ile gingival sulkus tabanı arası mesafe ölçüldü. Tüm dişlerin KAK ölçümleri milimetrik olarak üçü bukkal (mezyobukkal, orta ve distobukkal), üçü de lingual/palatinal (mezyolingual, orta ve distolingual) yüzeyden olmak üzere toplam altı noktadan yapıldı. Kaydedilen değerler toplanıp altıya bölünerek her bir diş için, diş değerleri toplanıp diş sayısına bölünerek birey için ortalama KAK değeri saptandı.

$$KAK(\text{diş}) = \frac{\text{Toplam diş yüzey skoru}}{6}$$

$$KAK(\text{birey}) = \frac{\text{Toplam KAK}(\text{diş})}{\text{Toplam diş sayısı}}$$

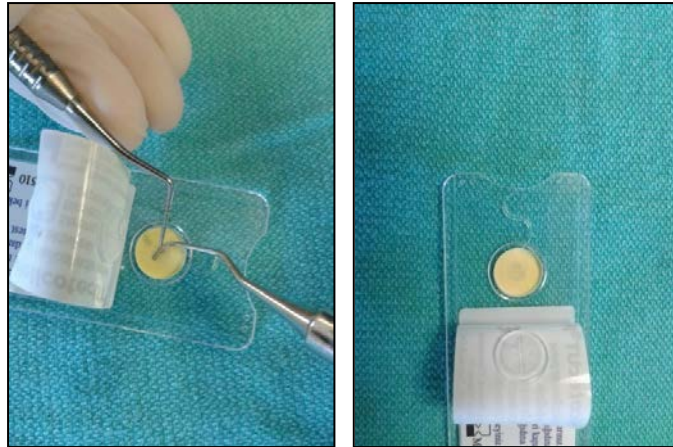
### 3.3. H. pylori Tayini

Periodontal değerlendirme yapıldıktan sonra tüm hasta ve kontrol grubunun en derin periodontal cepli iki dişinden steril periodontal küret ile plak örneği alındı. Plak örneklerinde *Helicobacter pylori* tayini için ticari olarak hazır bulunan Resim 3.4.'de görülen HelicotecUT®Plus (Strong Biotech Corporation, Taiwan) hızlı üreaz test kiti kullanıldı.



**Resim 3.4.** Hızlı üreaz test kiti

Alınan plak örneği, preparatın arkasında yer alan yapışkan etiket kaldırılarak Resim 3.5.'de görüldüğü şekilde sarı test kağıdına konuldu. Etiket tekrar kapatılıp plak örneği test kağıdına bastırılarak sıkıştırıldı.



**Resim 3.5.** Dental plak örneklerinin hızlı üreaz test kiti ile değerlendirilmesi

Örnekler, serin ve kuru bir ortamda, oda ısısında 24 saat bekletildi ve sarı test kağıdının dış halkasında 1-24 saat içinde üreaz varlığına bağlı olarak gelişen renk değişimine göre test sonucu değerlendirildi. Resim 3.6.'da test sonuçlarının değerlendirimi yer almaktadır. Renk değişiminin olmaması, sarı renk varlığının devam etmesi durumunda test sonucu negatif, pembe-kırmızı renk değişimi olması ise pozitif olarak değerlendirildi.



**Resim 3.6.** Hızlı üreaz test sonuçlarının değerlendirilmesi

### 3.4. İstatistiksel analizler

İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 21.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve median [minimum – maksimum] ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilks testi ile incelendi. Karşılaştırılan grupların varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile incelendi. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. RAS varlığını etkileyen faktörler çoklu lojistik regresyon analizi ile

belirlendi. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### **3.5. Etik kurul izni**

“Rekürren Aftöz Stomatitin Periodontal Hastalıklar ve *Helicobacter Pylori* Enfeksiyonu ile İlişkisi” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun GO 13/375-15 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

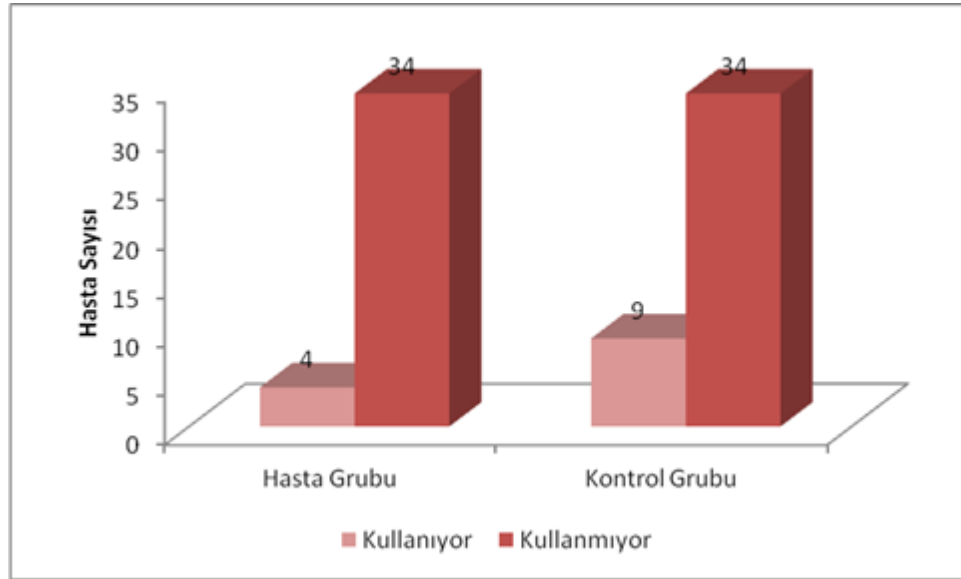
Çalışmamıza Haziran 2013 – Ağustos 2013 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı erişkin polikliniklerinde RAS tanısı alan ve takip edilen toplam 38 hasta alındı. Hastaların 19'u (%50) kadın, 19'u (%50) erkekti. Ortalama yaş  $35.11 \pm 10.28$  yıl (aralık: 23-60 yıl) idi. Sistemik hastalık olarak 3 hastada (%7.8) alerjik rinit, ikişer hastada (%5.2) gastrit, duodenal ülser, hipotroidi, hipertansiyon ve birer hastada (%2.6) astım, psöriatik artrit, romatoid artrit, eritema nodozum, ürtiker, nefrolitiazis ve hepatosteatoz RAS'a eşlik etmekteydi. Aile öyküsünde 17 hastada (%44.7) RAS, 2 hastada (%5.3) Behçet hastalığı bulunmaktaydı.

Kontrol grubu, 22 kadın (%51.2) ve 21 erkek (%48.8) olmak üzere toplam 43 kişiden oluşmaktaydı. Kişilerin ortalama yaşı  $34.93 \pm 11.03$  yıl (aralık: 19-63 yıl) idi. RAS'lı hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.942$  ve  $p=1.00$ ). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1.'de görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Yaş ortalaması (Yıl) Ort $\pm$ SS (min.-maks.)	Cinsiyet n (%)	
		Erkek	Kadın
<b>Hasta Grubu</b>	35.11 $\pm$ 10.28 (aralık: 23-60)	19 (50)	19 (50)
<b>Kontrol Grubu</b>	34.93 $\pm$ 11.03 (aralık: 19-63)	21 (48.8)	22 (51.2)
<b>P</b>	<b>0.942</b>	<b>1.00</b>	

Şekil 4.1.'de sigara kullanımının gruplara göre dağılımı yer almaktadır. Hasta grubunda 38 kişinin 4'ü (%16) sigara kullanmaktayken kontrol grubunda 43 kişinin 9'u (%20.9) sigara kullanıyordu. Her iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p= 0.332$ ). Hasta grubundan 8'inin (%21.1) daha önce sigara kullanmış olduğu ve sonradan bıraktığı belirlendi.



Şekil 4.1. Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı ( $p= 0.332$ )

Çalışmamızda 34 hasta (%89.5) RAS'ın tetikleyici bir faktör ile alevlendiğini ifade etti. Otuz hastada (%78.9) stres, 14 hastada (%36.8) travma, 14 hastada (%36.8) enfeksiyonlar, 7 hastada (%18.4) menstrüasyon, 3 hastada (%7.9) gıdalar ve 1 hastada (%2.6) ilaçlar tetikleyici faktör olarak bildirildi. Ayrıca daha önce sigara kullanıp bırakan 8 hastanın 4'ü (%50) sigarayı bıraktıktan sonra hastalığın alevlendiğini belirtmekteydi.

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi  $10.53 \pm 7.56$  yıl (aralık: 1-37 yıl) idi.

Aft tiplerine bakıldığında 21 hastada (%55.2) minör, 14 hastada (%36.8) hem minör hem majör, 2 hastada (%5.3) majör ve 1 hastada (%2.6) hem minör hem herpetiform tipte aft görülmekteydi.

Aftların yerleşim yerleri sırasıyla 36 hastada (%94.7) alt ve üst dudak mukozası, 33 hastada (%86.8) yanak mukozası, 27 hastada (%71.1) dil, 16 hastada (%42.1) gingivada idi.

Bir yıl içinde hastalarda tekrarlayan aft atak sayıları değerlendirildiğinde 8 hastada (%21.1) 3-6 atak arasında, 30 hastada (%78.9) 6'dan fazla sayıda atak olduğu tespit edildi. 14 (%36.8) hastada her atakta tek bir aft, 24 (%63.2) hastada birden fazla sayıda aft oluşmaktaydı.

Aftların ortalama iyileşme süresi  $9.21 \pm 5.00$  gün (aralık: 2-25 gün) idi.

**Tablo 4.2.** Hasta grubunda görülen aftların klinik özellikleri

Özellik	Hasta sayısı n (%)
<b>Aft tipi</b>	
Minör	21 (55.2)
Majör	2 (5.3)
Minör ve majör	14 (36.8)
Minör ve herpetiform	1 (2.6)
<b>Yerleşim yeri</b>	
Alt ve üst dudak mukozası	36 (94.7)
Yanak mukozası	33 (86.8)
Dil	27 (71.1)
Gingiva	16 (42.1)
<b>Yıllık atak sıklığı</b>	
3-6 atak	8 (21.1)
>6 atak	30 (78.9)
<b>Her bir ataktaki aft sayısı</b>	
1 aft	14 (36.8)
>1 aft	24 (63.2)

Hastaların 24'ü (%63.2) RAS için herhangi bir tedavi almazken, 4'ü (%10.5) topikal, 10'u (%26.3) sistemik tedavi almaktaydı. Tablo 4.3.'de yıllık atak sayısı ile hastaların almakta olduğu tedaviler görülmektedir. Yılda 3-6 atağı olan 8 hastanın 6'sı (%75) herhangi bir tedavi almazken, 1'i (%12.5) topikal, 1'i (12.5) sistemik tedavi almaktaydı. Yılda 6'dan fazla aft atağı olan 30 hastanın 18'i (%60) tedavi almıyordu. 3'ü (%10) topikal tedavi, 9'u (%30) sistemik tedavi almaktaydı.

**Tablo 4.3.** Hastaların almakta olduğu tedavilerin yıllık atak sayısına göre dağılımı

	Yıllık atak sayısı n (%)		Toplam
	3-6 atak	>6 atak	
<b>Tedavisiz</b>	6 (75)	18 (60)	24 (63.1)
<b>Topikal tedavi</b>	1 (12.5)	3 (10)	4 (10.5)
<b>Sistemik tedavi</b>	1 (12.5)	9 (30)	10 (26.3)

**Tablo 4.4.** Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri

Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın	Hastalık süresi (Yıl)	Aft sıklığı/ yıl	Aft sayısı/ atak	İyileşme Süresi (Gün)	Aft Tipi
<b>O.D.</b>	51	E	3	>6	1	4	Minör
<b>A.P.</b>	31	K	20	>6	>1	7	Minör Majör
<b>S.K.</b>	34	K	10	>6	1	7	Minör
<b>Y.M.</b>	27	E	5	>6	>1	14	Minör
<b>B.O.</b>	26	E	15	>6	>1	14	Minör Majör
<b>E.S.</b>	25	E	3	>6	>1	10	Minör Majör
<b>I.Ç.K.</b>	28	E	10	>6	>1	10	Minör Majör
<b>N.O.</b>	36	K	6	>6	>1	20	Minör Majör
<b>H.Ç.</b>	50	K	9	3-6	>1	10	Minör
<b>D.T.</b>	39	K	4	>6	>1	14	Minör Majör
<b>H.Ç.</b>	56	E	7	>6	>1	3	Minör Majör
<b>E.Ç.</b>	26	K	15	3-6	1	7	Minör
<b>N.B.</b>	60	K	10	>6	>1	10	Minör
<b>E.D.</b>	23	E	5	>6	1	10	Minör
<b>S.M.</b>	32	K	7	>6	>1	7	Minör
<b>Y.D.</b>	30	E	4	>6	>1	10	Minör
<b>Z.E.</b>	47	K	37	>6	1	15	Minör Majör
<b>M.N.K.</b>	36	K	20	>6	>1	7	Minör Herpetiform

**Tablo 4.4.** Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri (devam)

Hasta	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın	Hastalık süresi (Yıl)	Aft sıklığı/ yıl	Aft sayısı/ atak	İyileşme Süresi (Gün)	Aft Tipi
S.G.	36	K	15	>6	1	10	Minör
İ.K.	27	E	13	>6	>1	5	Minör Majör
Z.Ö.	30	K	15	>6	1	7	Minör Majör
A.K.	40	K	17	>6	1	15	Minör Majör
S.M.Ç.	23	E	6	3-6	1	4	Minör
F.Ö.	50	K	6	>6	1	7	Minör
G.A.	27	K	1	>6	>1	2	Minör
E.A.	30	K	10	>6	>1	7	Minör
O.A.	27	E	22	3-6	>1	7	Minör Majör
S.Ç.	39	K	9	>6	>1	25	Majör
T.Y.	34	E	2	>6	1	3	Minör
C.A.	28	E	20	>6	1	15	Minör
Y.A.	49	E	25	>6	>1	7	Minör
S.K.	25	K	10	3-6	1	4	Minör
C.G.	53	E	10	3-6	1	14	Minör
A.B.B.	23	E	4	3-6	1	7	Majör
T.A.	39	K	4	3-6	>1	3	Minör Majör
M.A.	24	E	2	>6	>1	7	Minör
M.B.	33	E	10	>6	>1	15	Minör Majör
E.Ö.	40	E	9	3-6	>1	3	Minör

#### 4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Periodontal Değerlendirme Sonuçları

RAS'lı hastaların 13'ü (%34.2), kontrol grubunun 11'i (%25.6) düzenli olarak dişhekimine gitmekteydi. Hasta grubunun 21'i (%55.3), kontrol grubunun 28'i (%65.1) son bir yıl içerisinde dişhekimine gitmişti. Dişhekimine gitme sıklığı ve diş hekimine en son gidiş tarihi açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ( $p=0.545$  ve  $p=0.498$ )

Diş fırçalama alışkanlıkları, günlük fırçalama ve günlük fırçalamama şeklinde gruplandırıldığında RAS'lı hastaların 33'ü (%86.8), kontrol grubunun 32'si (%74.4) günlük diş fırçalamaktaydı. Hastaların hiçbiri diş ipi veya ara yüz fırçası olmak üzere ek oral hijyen aracı kullanmazken kontrol grubunun 3'ü (%7) ek oral hijyen aracı kullanmaktaydı. Gargara kullanımına bakıldığında hastaların 2'si (%5.3), kontrol grubunun 4'ü (%9.3) gargara kullanmaktaydı. Diş fırçalama alışkanlıkları, ek oral hijyen aracı ve gargara kullanımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.262$ ,  $p=0.244$ ,  $p=0.679$ , sırasıyla).

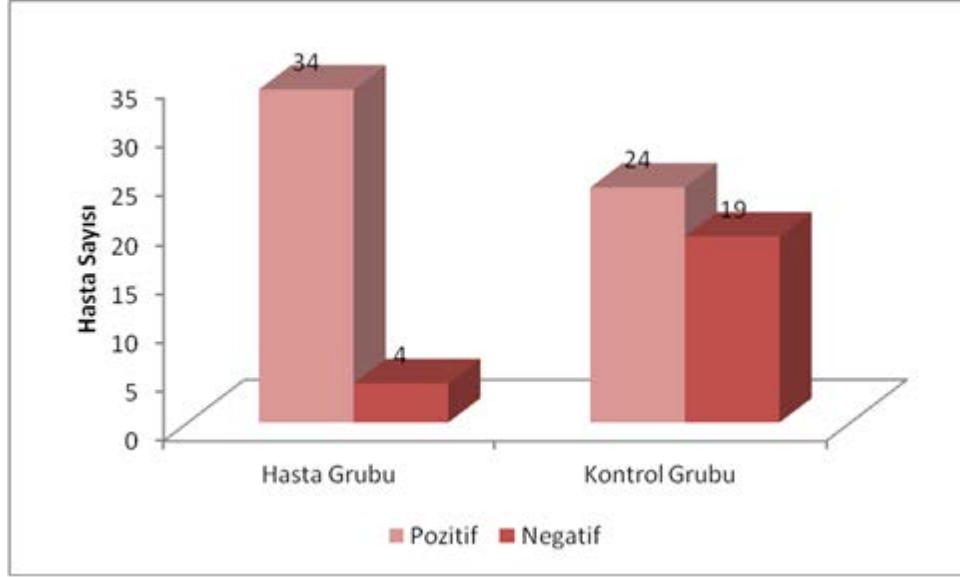
Periodontal muayene sırasında hasta ve kontrol gruplarında yapılan klinik ölçümlerden sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı ortalamaları Tablo 4.5.'de görülmektedir. RAS'lı hastalarda ortalama sondlama cep derinliği  $2.22 \pm 0.88$  mm (aralık: 1.15 - 4.50 mm) iken kontrol grubunda  $2.72 \pm 1.47$  mm (aralık: 1.25-6.37 mm) idi. Ortalama sondlama cep derinliği açısından kontrol grubu ile hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.405$ ). Ortalama plak indeks RAS'lı hasta grubunda  $1.22 \pm 0.58$  (aralık: 0.33 - 3.00), kontrol grubunda  $1.31 \pm 0.57$  (aralık: 0.33 - 2.52) idi. Gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.451$ ). RAS'lı hasta grubunda ortalama gingival indeks  $1.39 \pm 0.50$  (aralık: 0-2.01), kontrol grubunda  $1.50 \pm 0.41$  (aralık: 0.66 - 2.06) olarak bulundu. İki grup arasında ortalama gingival indeksler açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.358$ ). Klinik ataşman kaybı ortalamalarına bakıldığında RAS'lı hasta grubunda  $2.42 \pm 1.12$  (aralık: 1.15-5.48), kontrol grubunda  $3.01 \pm 1.80$  (aralık: 0.94 - 7.69) idi. Klinik ataşman kaybı ortalamaları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.248$ ).

**Tablo 4.5.** Hasta ve kontrol grubunun periodontal klinik ölçümleri arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Hasta Grubu (Ort ± SS)</b>	<b>Kontrol Grubu (Ort ± SS)</b>	<b>p</b>
<b>Sondlama Cep Derinliği</b>	2.22 ± 0.88	2.72 ± 1.47	0.405
<b>Plak İndeks</b>	1.22 ± 0.58	1.31 ± 0.57	0.451
<b>Gingival İndeks</b>	1.39 ± 0.50	1.50 ± 0.41	0.358
<b>Klinik Ataşman Kaybı</b>	2.42 ± 1.12	3.01 ± 1.80	0.248

### 4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Hızlı Üreaz Test Sonuçları

Hızlı üreaz test sonuçları RAS'lı 38 hastanın 34'ünde (%89.5) pozitif, 4'ünde (%10.5) negatifti. Kontrol grubunda 24 kişide (%55.8) pozitif, 19 kişide (%44.2) negatif sonuç saptandı. Şekil 4.2.'de görüldüğü üzere hasta grubunda hızlı üreaz test pozitifliği kontrol grubuna göre daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.002$ ).



**Şekil 4.2.** Hasta ve kontrol grubunun hızlı üreaz test sonuçlarının karşılaştırılması ( $p=0.002$ )

**Tablo 4.6.** Hasta grubunun periodontal klinik ölçümleri ve hızlı üreaz test sonuçları

Hasta	Sondlama Cep Derinliği	Plak İndeks	Gingival İndeks	Klinik Ataşman Kaybı	Hızlı Üreaz Testi
O.D.	3,17	1,82	2,0	4,05	+
A.P.	1,6	0,65	0	1,6	+
S.K.	1,24	0,69	0	1,24	+
Y.M.	1,38	0,85	0	1,45	+
B.O.	1,8	1,83	1,15	1,8	-
E.S.	1,42	1,08	1,3	1,42	+
I.Ç.K.	1,95	1,0	1,3	1,95	+
N.O.	2,36	1,46	1,18	2,53	+
H.Ç.	2,06	0,49	1,42	2,27	+
D.T.	2,48	1,34	1,21	2,65	+
H.Ç.	3,52	1,58	1,68	4,42	+
E.Ç.	1,94	1,0	1,57	1,94	-
N.B.	2,32	1,66	1,76	2,93	+
E.D.	1,38	0,66	1,2	1,42	+
S.M.	1,77	0,7	1,38	1,82	+
Y.D.	2,52	2,0	2,0	2,94	+
Z.E.	3,0	1,8	1,73	3,58	+
M.N.K.	1,79	0,33	1,54	1,79	+
S.G.	1,95	0,83	1,22	2,01	+
İ.K.	2,28	1,5	1,44	2,35	+
Z.Ö.	2,4	1,0	1,64	2,57	+
A.K.	2,19	1,1	1,59	2,98	+
S.M.Ç.	2,32	1,66	1,64	2,32	+
F.Ö.	4,32	2,0	2,01	4,91	+
G.A.	1,94	1,2	1,66	1,96	+
E.A.	1,51	0,75	1,15	1,6	+
O.A.	1,71	0,48	1,29	1,71	+
S.Ç.	4,5	3,0	2,0	4,5	+
T.Y.	1,42	2,0	1,88	1,68	+
C.A.	4,14	1,75	2,0	4,26	+
Y.A.	1,45	2,0	1,45	1,38	+
S.K.	1,64	0,5	1,04	1,64	+
C.G.	3,96	1,46	1,87	5,48	+
A.B.B.	1,15	0,75	0,99	1,15	-
T.A.	1,6	0,91	1,31	1,6	+
M.A.	1,8	0,74	1,32	1,8	-
M.B.	1,51	1,43	1,54	1,51	+
E.Ö.	3,05	0,66	1,47	3,05	+

**Tablo 4.7.** Kontrol grubunun periodontal klinik ölçümleri ve hızlı üreaz test sonuçları

Hasta	Sondlama Cep Derinliği	Plak İndeks	Gingival İndeks	Klinik Ataşman Kaybı	Hızlı Üreaz Testi
H.Ö.	1,45	0,83	1,75	1,65	+
T.B.	1,64	0,75	1,63	1,73	+
H.E.	1,66	0,33	1,07	1,66	+
A.C.C.	1,91	0,66	1,58	2,03	+
M.A.	1,97	0,66	0,66	1,97	-
G.İ.	1,99	0,74	1,7	1,99	+
E.Ç.	4,2	1,75	1,85	4,43	+
M.D.	4,11	1,83	2,0	4,48	+
Z.G.	3,62	1,91	1,96	3,78	+
S.M.	4,26	1,91	1,79	4,33	+
B.B.	4,39	1,5	1,67	5,11	+
Y.A.	1,31	0,73	1,2	1,52	-
M.İ.	1,42	1,66	1,34	1,64	+
S.A.	1,92	1,75	1,75	1,92	+
Y.B.	1,66	0,75	0,91	1,66	+
Ç.T.	1,79	1,83	1,69	1,91	+
N.Y.	1,67	1,2	0,83	1,85	+
Y.D.	1,85	2,08	2,06	2,13	+
G.T.	1,64	0,83	1,38	1,72	+
F.K.	4,63	1,75	1,85	4,63	+
H.S.	1,69	0,67	0,98	1,89	+
M.A.	1,51	0,75	1,15	1,6	+
S.A.	5,2	1,83	1,88	5,41	+
T.C.	1,66	0,33	0,66	1,77	+
F.Ç.	4,89	1,58	1,89	5,14	+
U.G.	1,47	1,83	1,62	1,47	+
H.Ö.	1,67	1,19	1,53	1,9	+
R.U.	1,84	0,66	1,01	2,23	+
F.Ö.	4,52	1,75	1,78	4,83	+
A.E.	1,66	1,66	1,21	1,79	+
N.Y.	1,25	0,75	1,23	1,68	+
G.Y.	1,49	1,41	1,43	1,49	+
İ.Ş.	6,37	1,78	1,92	7,57	+
A.C.Ö.	1,66	0,86	0,86	1,78	-
A.Ç.	4,19	1,66	2	5,29	+
E.C.	4,38	1,22	1,74	5,8	-
A.K.	1,83	1,33	1,53	2,04	+
A.K.	3,83	1,91	1,93	4,0	+
M.K.	5,35	2,50	1,92	5,94	+
D.K.	5,17	2,52	2,00	7,69	+
B.K.	3,21	1,16	1,50	3,56	+
C.Ş.	1,69	0,66	0,71	0,94	-
E.Ö.	1,63	0,91	1,48	1,66	-

#### 4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özelliklerinin Çalışma Parametreleri ile İlişkisi

Tablo 4.8’de sigara kullanımı ile ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı arasındaki ilişki görülmektedir. Sigara kullananlarda ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri sigara kullanmayanlara göre yüksekti. Sigara kullananlar ile kullanmayanlar arasında ortalama plak indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ( $p=0.047$ ). Ortalama sondlama cep derinliği, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (tümü  $p>0.05$ ).

**Tablo 4.8.** Hasta grubunda sigara kullanımı ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Sigara		P
	(Ort ± SS)		
	Kullanıyor	Kullanmıyor	
<b>Sondlama Cep Derinliği</b>	3.02±1.63	2.38±1.15	0.303
<b>Plak İndeks</b>	1.53±0.34	1.22±0.60	<b>0.047</b>
<b>Gingival İndeks</b>	1.63±0.24	1.41±0.48	0.177
<b>Klinik Ataşman Kaybı</b>	3.45±2.04	2.60±1.40	0.153

Hızlı üreaz testi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Tablo 4.9.'da özetlenmiştir. Hasta grubunda sigara kullanan 4 kişinin 4'ünde (%100), sigara kullanmayan 34 kişinin 30'unda (%88.2) hızlı üreaz testi pozitif. Kontrol grubunda ise sigara kullanan 9 kişinin 6'sında (%66.7), sigara kullanmayan 34 kişinin 18'inde (%52.9) hızlı üreaz testi pozitif bulundu. Her iki grupta da sigara kullanımı ile hızlı üreaz testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Tablo 4.9.** Hızlı üreaz testi ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hızlı Üreaz Testi		
	n (%)		
	Pozitif	Negatif	P
Hasta grubu	34	4	1.00
<b>Sigara +</b>	4 (100)	0 (0)	
<b>Sigara -</b>	30 (88.2)	4 (11.8)	
Kontrol grubu	24	19	0.708
<b>Sigara +</b>	6 (66.7)	3 (33.3)	
<b>Sigara -</b>	18 (52.9)	16 (47.1)	

Hızlı üreaz testinin yıllık aft atak sıklığı ve her bir ataktaki aft sayısı ile ilişkisi Tablo 4.10.'da gösterilmiştir. Yılda 3-6 atak geçiren 8 hastanın 6'sında (%75), 6'dan fazla atak geçiren 30 hastanın 28'inde (%93.3) hızlı üreaz testi pozitif. Hızlı üreaz testi ile yıllık aft atak sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p=0.189$ ). Her atakta bir aft oluşan 14 hastanın 12'sinde (%85.7), birden fazla aft oluşan 24 hastanın 22'sinde (%91.7) hızlı üreaz testi pozitif. Her bir ataktaki aft sayısı ile hızlı üreaz testi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.616$ ).

**Tablo 4.10.** Hızlı üreaz testi ile yıllık aft atak sıklığı ve ataktaki aft sayısı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hızlı Üreaz Testi		
	n (%)		
	Pozitif	Negatif	P
Yıllık Aft Atak Sıklığı			0.189
<b>3-6 atak</b>	6 (75)	2 (25)	
<b>&gt;6 atak</b>	28 (93.3)	2 (6.7)	
Ataktaki Aft Sayısı			0.616
<b>1 aft</b>	12 (85.7)	2 (14.3)	
<b>&gt;1 aft</b>	22 (91.7)	2 (8.3)	

Hasta grubunun ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarından; dişhekimine gitme sıklığı, dişhekimine en son gidiş tarihi ve diş fırçalama alışkanlıkları ile hızlı üreaz testi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Tablo 4.11.'de gösterilmiştir. 13 hastanın dişhekimine düzenli gittiği ve 12'sinde (%92.3) hızlı üreaz testinin pozitif olduğu görülmektedir. Dişhekimine düzensiz giden 25 hastanın 22'sinde (%88) hızlı üreaz testi pozitif. Dişhekimine gitme sıklığı ile hızlı üreaz testi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ( $p=1.00$ ). Dişhekimine son bir yıl içerisinde giden 21 hastanın 19'unda (%90.5), bir yıldan eski bir sürede giden 17 hastanın 15'inde (%88.2) hızlı üreaz testi pozitif. Dişhekimine en son gidiş tarihi ile hızlı üreaz testi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p=1.00$ ). Diş fırçalama alışkanlıkları ile hızlı üreaz testi arasındaki ilişkiye bakıldığında 33 hasta günlük diş fırçalamaktaydı, bunların 29'unda (%87.9) hızlı üreaz testi pozitif bulundu. 5 hasta dişlerini günlük fırçalamamaktaydı, hızlı üreaz testi bunların tamamında pozitif. Diş fırçalama alışkanlıkları ile hızlı üreaz testi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=1.00$ ).

**Tablo 4.11.** Hızlı üreaz testi ile dişhekimine gitme sıklığı, dişhekimine en son gidiş tarihi ve diş fırçalama alışkanlıkları arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hızlı Üreaz Testi		
	n (%)		P
	Pozitif	Negatif	
Dişhekimine Gitme Sıklığı			1.00
<b>Düzenli</b>	12 (92.3)	1 (7.7)	
<b>Düzensiz</b>	22 (88)	3 (12)	
Dişhekimine En Son Gidiş Tarihi			1.00
<b>≤ 1 yıl</b>	19 (90.5)	2 (9.5)	
<b>&gt;1 yıl</b>	15 (88.2)	2 (11.8)	
Diş Fırçalama			1.00
<b>Günlük +</b>	29 (87.9)	4 (12.1)	
<b>Günlük -</b>	5 (100)	0 (0)	

Hastaların hiçbirisi diş ipi ve ara yüz fırçası olmak üzere herhangi bir ek oral hijyen aracı kullanmamaktaydı. Bu nedenle ek oral hijyen aracı kullanımı ile hızlı üreaz testi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Gargara kullanan 2 hastanın 2'sinde (%100) hızlı üreaz testi pozitif. Gargara kullanmayanlarda ise 36 hastanın 32'sinde (%88.9) hızlı üreaz testi pozitif. Gargara kullanan hasta sayısının azlığı nedeni ile hızlı üreaz testi ile gargara kullanımı arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

#### **4.5. Hızlı Üreaz Testi ile Periodontal Klinik Ölçümler Arası İlişki**

Hızlı üreaz testi ile periodontal klinik ölçümler arası ilişki Tablo 4.12'de yer almaktadır. Hasta ve kontrol grubunda hızlı üreaz testi pozitif olan bireylerin ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri, negatif olan bireylere göre yüksek bulunmuştur. Bu fark hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı değilken ( $p>0.05$ ), kontrol grubunda anlamlıydı (tümü,  $p<0.05$ ). Hasta grubunda hızlı üreaz testi negatif olan bireylerin azlığı ( $n=4$ ) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark yakalanamamıştır.

**Tablo 4.12.** Hızlı üreaz testi ile periodontal klinik ölçümler arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

Değişkenler	Hızlı Üreaz Testi					
	(Ort ± SS)					
	Hasta Grubu			Kontrol Grubu		
	Pozitif (n=34)	Negatif (n=4)	p	Pozitif (n=24)	Negatif (n=19)	p
<b>Sondlama Cep Derinliği</b>	2.28±0.91	1.67±0.35	0.235	3.53±1.55	1.70±0.18	0.003
<b>Plak İndeks</b>	1.24±0.60	1.08±0.51	0.766	1.59±0.45	0.94±0.50	0.000
<b>Gingival İndeks</b>	1.40±0.52	1.25±0.24	0.199	1.67±0.31	1.28±0.42	0.002
<b>Klinik Ataşman Kaybı</b>	2.51±1.14	1.67±0.35	0.199	3.98±1.90	1.78±0.27	0.001

#### 4.6. RAS ile Hızlı Üreaz Testi ve Periodontal Klinik Ölçümler Arası İlişki

Tablo 4.13.'de RAS ile ilişkili parametreler görülmektedir. Hızlı üreaz testi pozitif olanlarda RAS oluşma riskinin 16.5 kat daha fazla olduğu ( $p \leq 0.001$ ), periodontal klinik ölçümlerden sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybının RAS oluşumuna etkisinin olmadığı bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

**Tablo 4.13.** RAS ile hızlı üreaz testi ve periodontal klinik ölçümler arası ilişkisi

	Odds oranı	P
<b>Hızlı Üreaz Testi</b>	16.5 (4.3-64.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Sondlama Cep Derinliği</b>	0.5 (0.08-2.96)	0.442
<b>Plak İndeks</b>	1.1 (0.29-4.07)	0.892
<b>Gingival İndeks</b>	1.0 (0.18-5.65)	0.981
<b>Klinik Ataşman Kaybı</b>	0.9 (0.21-3.94)	0.907

## 5. TARTIŞMA

RAS, oral kavitede tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize, sık rastlanan bir hastalıktır. Birçok sistemik hastalık veya durumla birlikteliği olan oral ülserler ile karışabilmekte ancak sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra, ağız içindeki ülserlerin tekrarlamaşı halinde RAS teriminin kullanılması önerilmektedir<sup>15,25</sup>.

Scully ve Porter, RAS'ın çocukluk döneminde ortaya çıktığını, en sık 10-19 yaşları arasında görüldüğünü ve bu yaş grubundaki oral ülserlerin en sık nedenini oluşturduğunu öne sürmüşlerdir<sup>71,185,186</sup>. Axell ve Henricsonn ise RAS'ın daha ileri yaşta, sıklıkla da 25-34 yaşlar arasında ortaya çıktığını tespit etmişlerdir<sup>187</sup>. Bulgularımıza göre hasta grubunun yaş ortalaması 35.11±10.28 idi. Hastaların yaş ortalaması literatürde bildirilen değerlerden yüksek bulunmuştur, çalışmaya 18 yaş üstü erişkin hastaların dahil edilmiş olması, çocuk hastaların alınmamış olması nedeniyle hastaların yaş ortalamalarının yüksek bulunduğu düşünülmüştür. RAS her iki cinsiyette de görülebilmektedir, cinsiyet dağılımına bakıldığında Brody ve Silverman'a ait bir çalışmada RAS'ın kadınlarda erkeklere göre 2 kat fazla görüldüğü, Miloğlu ve ark.nın ülkemize ait verilerinde de benzer oranlarda saptandığı bildirilmiştir<sup>186,188</sup>. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısına baktığımızda 38 hastanın 19'u (%50) erkek, 19'u (%50) kadındı. Diğer çalışmalardan farklı olarak RAS her iki cinsiyette de benzer oranlarda izlenmekteydi. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Bu da periodontal hastalık parametrelerinin karşılaştırılmasında ve *H.pylori* enfeksiyonunun saptanmasında yaşa ve cinsiyete bağlı gelişebilecek farklılıkları ortadan kaldırmaktaydı.

RAS'ın etyolojisi hakkında birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen halen kesin bir etyolojik faktörden söz etmek mümkün değildir. Bazı lokal, sistemik, immünolojik, genetik, alerjik, nutrisyonel ve mikrobiyal faktörlerin etken olabildiği, multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir<sup>3</sup>. Yapılan çalışmalarda hastaların %40'ında aile öyküsünün bulunması ve hastalarda belli bazı HLA tiplerinin tanımlanması genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir. Farklı ırk ve etnik kökenlerde, sonuçları çelişkili olmakla birlikte RAS'ın HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7 ve HLA-DQ antijen serileri ile ilişkili olduğu bulunmuştur<sup>49</sup>. Türk popülasyonu üzerinde yapılan bir

çalışmada ise HLA-B5'in RAS'lı hastalarda sık olmadığı, buna karşın HLA-DR4'ün hastaların %53 ünde saptandığı bildirilmiştir<sup>189</sup>. IL-1  $\beta$  51, IL-6-174 ve TNF- $\alpha$  polimorfizmi de, RAS oluşumundaki genetik temel ile ilişkilendirilmiştir<sup>51</sup>. Hastaların soygeçmişleri incelendiğinde 17 (%44.7) gibi oldukça fazla sayıda hastada RAS aile öyküsü bildirilmiştir. Saptadığımız bu sonuç literatür verileri ile uyumlu bulunmuş, genetik faktörlerin etyolojide vurgulanması gerektiğini düşündürmüştür. Çalışmamızda hastaların 2'sinin (%5.3) soygeçmişinde Behçet hastalığı tespit edilmiştir. Bang ve ark., RAS hastalarının %52.5'inde takiplerde Behçet hastalığı geliştiğini bildirmişler, bu nedenle RAS'ın Behçet hastalığı gelişimi açısından uyarıcı bir bulgu olabileceğini, hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır<sup>190</sup>. Biz de RAS'lı hastalarda Behçet hastalığı gelişimi açısından soygeçmişin bir risk faktörü olabileceğini ve buna yönelik ileri çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastalarımızın 4'ünün (%10.5) sigara kullandığı, 34'ünün (%89.5) ise sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Sigara kullanmayan 34 hastanın 8'i (%21.1) daha önce sigara kullanmış ve bırakmıştır. 4 hasta (%50), sigarayı bıraktıktan sonra aft atak sıklığında artış olduğunu ifade etmiştir. Sigara ile RAS arasındaki ilişkiye baktığımızda sigaranın RAS oluşumuna karşı koruyucu rolüne dair birçok çalışma mevcuttur<sup>191-194</sup>. Bazı araştırmacılar sigaranın koruyucu etkisini, sigara içenlerde oral mukozada gelişen keratinizasyon artışına, böylece mikroplara ve travmaya karşı oluşan kimyasal ve mekanik bariyer etkiye bağlamaktadır. Bir başka hipotez de nikotin ve metabolitlerinin, hipotalamo-pitüiter aks üzerinden adrenal steroidlerin salınımını uyarıp bir yandan da proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- $\alpha$ , IL1, IL6) salınımının azalmasına ve antiinflamatuvar sitokinlerin (IL10) artışına yol açarak, immünsüpresyon ve antiinflamatuvar yanıt aracılığıyla RAS oluşumunu engellediğidir<sup>191,195</sup>. Geleneksel tedavilerin başarısız olduğu hasta gruplarında nikotin tabletlerinin kullanımına dair başarılı sonuçlar vardır<sup>192,194</sup>. Literatürde Ussher ve ark., sigarayı bıraktıktan sonraki bir-iki hafta içerisinde, McRobbie ve ark. da benzer şekilde iki hafta içerisinde hastaların %40'ında oral ülserlerin arttığını bildirmişlerdir<sup>196,197</sup>. Marakoğlu ve ark. da çalışmalarında RAS oluşumunu sigarayı bırakmanın bir komplikasyonu olarak yorumlamışlardır<sup>193</sup>. Değerlendirdiğimiz hastaların büyük bir kısmının sigara kullanmıyor olması ve bir kısmının sigarayı

bıraktıktan sonra RAS'ın başladığını ve alevlendiğini ifade etmesi, sigara ile RAS arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda RAS ataklarının ortaya çıkışında saptanan tetikleyici faktörler sırasıyla stres (%78.9), travma (%36.8), enfeksiyonlar (%36.8) menstrüasyon (%18.4), gıdalar (% 7.9) ve ilaçlar (%2.6)'dır. Miller ve Ship, doktor, dişhekimi, veteriner ve hemşirelerin dahil edildiği 12 yıllık retrospektif bir çalışmada, RAS prevalans ve şiddetinin bu kişilerin öğrencilik hayatları süresince daha fazla olduğunu, zaman içerisinde ise azalma eğilimi gösterdiğini tespit etmişlerdir<sup>198</sup>. McCullough ve ark., 209 RAS hastasını değerlendirerek ülserlerin gençlerde daha sık görüldüğünü ve bunun stres ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır<sup>199</sup>. Tıp ve dişhekimliği öğrencileri arasında yapılan başka bir çalışmada da emosyonel faktörler ile RAS arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiş, anksiyetenin hastalık aktivitesini arttırdığı öne sürülmüştür<sup>200</sup>. Stres, bizim çalışmamızda ilk sırada yer alan önemli bir tetikleyici faktör olarak saptanmıştır. Sonuç olarak çalışmamız RAS'da stresin etyolojik rolünü gösteren diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur<sup>198,199</sup>. Hastalarda stresin tetikleyici faktör olarak etkisi sorgulanmış ancak belirli bir tanımlaması yapılmamıştır, etken olabilecek stresin tipi ve aft oluşumu ile arasında geçen sürenin değerlendirilmemiş olması çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

RAS, bireylerin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir hastalıktır. Ağrı, konuşma, yeme ve yutma güçlüğüne neden olabilmekte, hastaların fiziksel, sosyal ve psikolojik durumlarını etkilemektedir<sup>201,202</sup>. Ayrıca hastalığın kronik seyri, sık atak geçirme, her atakta birden fazla aft oluşumu ve uzun iyileşme periyotları da hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir<sup>202</sup>. Çalışmamızda hastalığın kronik sürecine ilişkin değerlendirmede ortalama hastalık süresi 10.53±7.56 yıl olarak tespit edilmiş, Oh ve ark. tarafından 10.8 yıl olarak tespit edilen ortalama hastalık süresi ile uyumlu bulunmuştur<sup>203</sup>. Hastaların %78.9'unun yılda 6'dan fazla atak geçirdiği ve bu oranın Hapa ve ark.nın çalışmasında %85 olarak bildirilen veriler ile benzer olduğu görülmektedir<sup>202</sup>. Çalışmamızda her atakta birden fazla aftı olan hastalar tüm hasta grubunun %63.2'sini oluşturmaktadır. Saptadığımız bu değer, Safadi ve ark.nın %50.8, Rhee ve ark.nın da %42 olarak bildirdikleri değerlerden yüksektir<sup>204</sup>. 9.21±5.00 gün olarak tespit ettiğimiz aftların ortalama iyileşme süresi, Mumcu ve ark. tarafından 9.86 ± 3.43 gün olarak bulunan ortalama iyileşme süresi

ile benzerdi<sup>205</sup>. Saptadığımız tüm bu veriler RAS'ın uzun süreli kronik bir hastalık olduğunu, hastaların sık atak geçirdiğini, birçok hastada birden fazla lezyon oluştuğunu ve iyileşmelerinin uzun süre aldığını desteklemektedir<sup>202-204,206,207</sup>. Sonuç olarak hastalarımızın birçoğunda yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmiş olabileceği akla gelmektedir. Hapa ve ark.a ait bir çalışmada yılda 6'dan fazla atak geçiren hastaların yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği ve bu nedenle kolşisin tedavisinin başlanması gerektiği vurgulanmıştır<sup>202</sup>. Bizim çalışmamızda yılda 6'dan fazla atağı olan 30 hastadan 21'i (%70) herhangi bir sistemik tedavi almamaktadır. Bu hastalara atak sıklığını azaltmak ve hayat kalitesini arttırmak için sistemik tedavi başlanması düşünülebilir.

Toplumda aft tiplerinin görülme sıklığı minör (% 75-85), majör (%10-15) ve herpetiform (%5-10) ülserler olarak sıralanmaktadır<sup>28</sup>. Safadi, Ürdünlü hasta grubunda yaptığı çalışmasında minör ülserlerin prevalansını %85 olarak bildirmiştir<sup>208</sup>. Bagán ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 93 RAS hastasının 66'sında minör, 20'sinde majör ve 7'sinde herpetiform ülserler tespit edilmiştir. Çalışmalarında minör ülserler, rekürrens hızı en düşük, iyileşme süresi en kısa ve atak başına oluşan lezyon sayısı en az ülserler olarak bildirilmiştir. Ayrıca majör ülserler en uzun sürede iyileşen, herpetiform ülserler ise atak başına en fazla lezyon oluşan ve rekürrens hızı en yüksek ülserler olarak tanımlanmıştır<sup>209</sup>. Çalışmamızda hastalardaki aft tipleri sırasıyla 21 hastada (%55.2) minör, 2 hastada majör (%5.3), 14 hastada (%36.8) hem minör hem majör ve 1 hastada (%2.6) da hem minör hem herpetiform olarak bulunmuştur. Minör aftlar en fazla tespit edilen aftlar olmakla birlikte majör aftların prevalansı literatüre göre yüksek bulunmuş ve daha çok da minör aftlarla birlikte görüldüğü saptanmıştır. Majör ülserlerin iyileşme süresinin uzunluğu ve ağrılı karakteri göz önüne alındığında bu hastaların daha çok doktora başvurmuş olabileceği düşünülmüş, bu nedenle çalışmamızda saptanan prevalansların toplumdaki aft tipi prevalanslarını yansıtmayacağını akla getirmiştir.

Aftöz ülserlerin daha çok nonkeratinize, hareketli mukozayı tutma eğilimleri vardır. Yapılan çalışmalarda lokalizasyon olarak sırasıyla dudak mukozası, yanak mukozası, dilin ventral ve laterali, ağız tabanı, yumuşak damak ve farinks olarak bildirilmektedir<sup>28</sup>. Mukozal keratinizasyon, ülser oluşumu için gerekli antiijenlerin girişini önleyerek ve koruyucu bir tabaka oluşturarak ülser oluşumunu

engellemektedir<sup>191,195</sup>. Hastalarımızda aftların lokalizasyonu sırasıyla alt ve üst dudak mukozası (%94.7), yanak mukozası (%86.8), dil (%71.1) ve gingiva (%42.1) idi. Keratinize ve hareketli olmayan mukozal doku olan gingivada aft oluşumu, nonkeratinize mukozal bölgelere göre daha az tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgu literatür ile uyumlu bulunmuştur<sup>28</sup>.

Çalışmamızı planlarken kişilerin ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışları gibi faktörlerin RAS, periodontal hastalıklar ve oral *H.pylori* kolonizasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündük. RAS'ın oral mukozayı etkileyen ve hayat kalitesini azaltan önemli bir hastalık olması sebebiyle hasta grubunun ağız sağlığını korumaya yönelik daha dikkatli davranmış olabileceği, bu nedenle dişhekimine kontrollerine daha düzenli gitmiş olabileceği düşünülebilir. Ancak dişhekimine gitme sıklığı ve dişhekimine en son gidiş tarihi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her iki grupta da dişhekimine düzenli gitme oranının düşük olması toplumda düzenli dişhekimine muayenesi gerekliliği bilincinin yaygın olmadığı kanısına varmamıza neden olmuştur. Ayrıca hastaların RAS'ı oral mukozayı tutan bir hastalık olmasına rağmen diş ve dişeti hastalıklarından ve oral hijyenden bağımsız bir hastalık olarak algıladıklarını düşündürmüştür. Hastaların %86.8'i, kontrol grubunun %74.4'ü günlük olarak diş fırçalamaktaydı. Oral ülserlerin ağrılı karakteri, diş fırçalama ile oluşabilecek travmanın yeni ülserleri tetikleyebilmesi, hastaların diş fırçalamadan kaçınabileceklerini düşündürmüştür ancak hasta grubunda saptadığımız yüksek günlük diş fırçalama oranları bu düşüncemizi desteklememiştir. Hastaların hiçbiri ek oral hijyen aracı kullanmamaktaydı, sadece 2 hasta gargara kullanmaktaydı. Her iki grupta da ek oral hijyen aracı ve gargara kullanımının az olması, doğru ağız bakımı ve hijyen konusunda toplumun bilgi düzeyinin yetersiz olduğunu, bu konuda bilgilendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Ayrıca ek oral hijyen araçları ve gargara için gereken maliyetin de bunda etken olabileceğini akla getirmektedir.

Çalışmamızda periodontal hastalıkların sistemik hastalıklar ile ilişkisinden yola çıkarak biz de RAS ile ilişkisini araştırdık. Ancak periodontal hastalıklar ile RAS arasında ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı açısından anlamlı bir fark bulamadık (tümü  $p>0.05$ ). Literatürde Behçet hastaları değerlendirildiğinde bu hastaların periodontal hastalık skorlarının

yüksek olduğu tespit edilmiştir<sup>92,145,210,211</sup>. Akman ve ark.na ait bir çalışmada da Behçet hastalığının periodontal hastalıklarla ilişkisi saptanmıştır<sup>211</sup>. RAS'da görülen ağız içi ülserlerinin Behçet hastalığı ile benzerlik göstermesi nedeniyle periodontal hastalıklar açısından RAS ve Behçet hastalığı arasında da bir benzerlik olabileceğini düşündük<sup>212</sup>. Ancak Behçet hastalığında olduğu gibi bir ilişki saptayamadık. Bilindiği gibi RAS oral mukozaya sınırlı bir hastalıkken Behçet hastalığı farklı mekanizmaları olan sistemik bir vaskülit tablosudur<sup>203</sup>. Benzer ilişkinin saptanamamasında bu farklı mekanizmaların sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

RAS ve periodontal hastalıkların oluşumunda mikrobiyal etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Wang ve ark. RAS'lı hastaların oral florasını streptokok ve veillonella türleri açısından değerlendirmişler ve normal bireylerden yüksek oranda bulmuşlardır<sup>213</sup>. Periodontal hastalıklarda da mikrobiyal etkenlerden streptokok ve veillonella türlerinde artış izlenmektedir<sup>214</sup>. Her iki hastalıkta ortak patojen türlerindeki artış nedeniyle patogenezlerinin benzer olabileceği, iki hastalığın birbirinin gelişimi ve prognozu üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak çalışmamızda RAS ve periodontal hastalıklar arasında anlamlı bir ilişkinin bulunamamış olması, bu hastalıkların patogenezinde mikrobiyal etkenler dışı başka faktörlerin de sorumlu olabileceğini düşündürmüştür.

RAS'lı hastalarda diş fırçalama ve ek oral hijyen aracı kullanım alışkanlıklarının ağrı ve yeni aft oluşumunu tetikleme riskinden dolayı düzenli olmayabileceği, bunun da dolaylı olarak hastalarda periodontal hastalıklara yatkınlık oluşturacağı düşünülmüş, ancak hasta grubunda günlük diş fırçalama oranlarının yüksek olması ve periodontal klinik ölçümlerinin kontrol grubundan farklı olmaması bu düşüncemizi desteklememiştir.

Periodontal hastalıklarda etken olabileceğini düşündüğümüz faktörlerden diş fırçalama dışında ek oral hijyen aracı ve gargara kullanımı hem hasta hem de kontrol grubunda düşüktü. Bu durumun periodontal klinik ölçümleri etkilemiş olabileceği, periodontal hastalıklarda etken olabileceği düşünülmüştür. Periodontal hastalıkları önlemeye yönelik diş plağının kontrolünde diş fırçalama önemlidir ancak interdental bölgedeki plakların temizlenmesinde diş fırçalama tek başına yeterli olmayabilir, bunun için diş ipi ve ara yüz fırçası kullanılmalıdır. Klorheksidin, setilpridinyum gibi antimikrobiyal gargaralar da diş fırçalama ile yapılan mekanik plak temizliğine

katkıda bulunur<sup>10</sup>. Antimikrobiyal gargaraların hem aftlar hem de periodontal hastalıklar üzerindeki yararlı etkisi bilindiğinden hastalar gargara kullanımının önemi konusunda bilgilendirilmelidir.

Sigara, periodontal hastalıklar için oral hijyen ve yaş gibi faktörlerden bağımsız bir risk faktörüdür ve aralarında direkt bir ilişki vardır<sup>215,216</sup>. Periodontal hastalıkların patogeneğinde mikrobiyolojik, immünolojik ve fizyolojik yollar üzerinden etkili olmaktadır. Yüzeysel periodontal cepteki patojenlerin kolonizasyonunu ve derin periodontal cepteki patojenlerin sayısını artırarak ayrıca gingival cep sıvısında TNF- $\alpha$  ve PGE<sub>2</sub> artışına, nötrofillerden kollajenaz ve elastaz salınımına neden olarak hızlı bir yıkıma yol açmaktadır. Sigara, gingivadaki kan damarlarının sayısını, subgingival ortam ısısını azaltıp gingival cep sıvısının akışını yavaşlatırken diğer yandan inflamasyonun klinik belirtileçlerinden biri olan sondlamada kanamanın azalmasına yol açmaktadır<sup>10</sup>. Literatürde sigara kullanımı ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında sigaranın cep derinliği, plak indeks ve klinik ataşman kaybını arttırdığı, sondlamada kanamanın göstergesi olan gingival indeksi azalttığı görülmektedir<sup>217-219</sup>. Bizim çalışmamızda sigara içenlerde sondlama cep derinliği, plak indeks ve klinik ataşman kaybı ortalamaları sigara içmeyenlere göre istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu. Beklenenin tersine ortalama gingival indeks sigara içmeyenlere göre yüksekti. Literatürde sigaranın, kullanım miktarı ve kullanım süresi ile ilişkili olarak periodontal hastalıklara neden olabileceği bildirilmiştir<sup>215</sup>. Çalışmamızda sadece sigara kullanımı ile periodontal hastalıklar arası ilişki değerlendirilmiş, sigara kullanım miktarı ve kullanım süresinin etkisi değerlendirilmemiştir. Sigara kullanım süresi ve kullanım miktarının periodontal hastalıklar ile ilişkili olması nedeniyle gingival indeks ölçümlerinin beklenilenden farklı saptanmış olabileceği düşünülmüştür.

Toplumda *H.pylori*'nin oral kavitedeki kolonizasyonuna yönelik yapılan çalışmalarda %38-100 arasında değişen farklı sonuçlar mevcuttur. Saptanan farklı sonuçların nedeni olarak örneklerin toplanmasında ve kullanılan laboratuvar yöntemlerinde farklılıklar öne sürülmektedir<sup>220,221</sup>. Bizim çalışmamızda da hızlı üreaz testi ile %71.6 olarak saptadığımız *H.pylori* dental plak kolonizasyonu literatür ile uyumlu bulunmuştur<sup>220,221</sup>.

Çalışmamızda RAS'lı hastalarda *H.pylori* kolonizasyonu %89.5 idi, bu değer %55.8 olarak saptanan kontrol grubuna göre yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.002$ ). *H.pylori*'nin RAS ile ilişkisine baktığımızda literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Gastrik ülserlerin ve oral aftöz ülserlerin histolojik benzer özelliklerinden ve genellikle iki hastalığın da tetrasiklin gibi geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıt vermesinden dolayı *H.pylori*'nin RAS gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir<sup>169</sup>. Birek ve ark., RAS'lı hastaların dil, tükürük ve diş plaklarından aldıkları örneklerin %71.9'unda PCR ile bakteri DNA'sını izole etmişlerdir, kontrol grubuna göre yüksek buldukları bu değer nedeniyle RAS ve *H.pylori*'nin birbiri ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>4</sup>. *H.pylori*'nin oral mukozaya tutunması sonucu *H.pylori* epitoplari ile ortaklık gösteren oral epitelyal hücre antijenlerine karşı antikorların geliştiği ve RAS'da görülen doku hasarına neden olduğu belirtilmiştir. Özellikle gastrik kolonizasyon ve mukozal tutunma yoluyla daha önce sensitize olmuş bireylerde *H.pylori*'nin RAS oluşumunda daha etkin rol oynadığı öne sürülmüştür<sup>169</sup>. Riggio ve ark. ise RAS biyopsi örneklerinde PCR yöntemi ile *H.pylori* DNA'sını %11 gibi çok daha düşük bir oranda tespit etmişler ve saptadıkları bu sonucun *H.pylori*'nin RAS'ta etken olduğuna dair verileri desteklemediğini bildirmişlerdir<sup>5</sup>. Öztürk ve ark. tarafından hızlı üreaz testi ile RAS ülserlerinde *H.pylori* pozitifliği araştırılmış ve hasta grubunda %68.75, kontrol grubunda %23.8 olarak saptanmıştır. Hasta grubunda saptadıkları bu yüksek değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur<sup>6</sup>. Ayrıca literatürde gastrik *H.pylori*'nin de gastroözefageal reflü yoluyla oral mukozaya ulaşarak RAS patogenezinde rol oynayabildiğini öne süren çalışmalar mevcuttur<sup>221</sup>. RAS ile gastrik *H.pylori* kolonizasyonu arasındaki ilişkiye yönelik Filiz ve ark. nin yaptıkları bir çalışmada, RAS'lı hastaların gastrik mukoza örneklerinde *H.pylori* pozitifitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olması, RAS etyolojisinde gastrik *H.pylori*'nin rolünü desteklemektedir<sup>7</sup>. Karaca ve ark.nın gastrik *H.pylori*'nin eradikasyonu ile RAS rekürrens sıklığında ve iyileşme süresinde azalma olduğunu gösteren verileri de gastrik *H.pylori* ile RAS arasındaki ilişkiyi destekleyen başka bir çalışmadır<sup>8</sup>. Literatürde oral kavitenin *H.pylori* için geçici mi yoksa kalıcı bir rezervuar mı olduğu konusu tartışmalıdır. Oral *H.pylori*'nin kaynağının mide olduğu ve mideden kusma veya gastroözefageal reflü yoluyla oral kaviteye ulaştığı

düşünülmekle birlikte normal oral mukoza florasının elemanı olduğunu destekleyen çalışmalar da mevcuttur<sup>222-225</sup>. Çalışmamızda dental plakta *H.pylori* pozitifliği araştırılmıştır, gastrik *H.pylori* kolonizasyonu değerlendirilmemiştir. Bu nedenle saptadığımız *H.pylori*'nin kaynağı hakkında yorum yapılamamıştır. Hastalarda etken olabilecek *H.pylori*'nin kaynağına yönelik hem oral hem de gastrik mukozadaki *H.pylori* kolonizasyonunu karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Ayrıca hastalarımızda *H.pylori* kolonizasyonuna yönelik semptom sorgulaması da yapılmamıştır. Bu nedenle saptadığımız *H.pylori* kolonizasyonunun gastrik *H.pylori* kolonizasyonu ile ilişkili olup olmadığı, dispeptik semptomlarla birliktelik gösterip göstermediği bilinmemektedir. Oral *H.pylori* kolonizasyonunun hastalarda neden olabileceği semptomlar araştırıldığında Czesnikiewicz-Guzik ve ark. tarafından iştah üzerinde etkili olmadığı ve iştah hormonu olan ghrelin düzeyini değiştirmedeği tespit edilmiştir, ayrıca hastalarda dispeptik semptom da bildirilmemiştir<sup>226</sup>. Literatürde oral *H.pylori* kolonizasyonuna bağlı olarak hastalarda görülebilecek semptomlara yönelik çalışmaların kısıtlı olduğu, bu konuda geniş hasta gruplarını içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu dikkatimizi çekmiştir.

*H.pylori*'yi saptamaya yönelik farklı yöntemler mevcuttur<sup>227</sup>. Bizim çalışmamızda *H.pylori*'nin tespitine yönelik hızlı üreaz testi kullanılmıştır. Bakteriler tarafından üretilen üreazın saptanmasına yönelik bu yöntem, midede tek üreaz üreten bakteri olan *H.pylori*'yi tespit etmek için kullanılan güvenilir bir metottur. Oral kavitede ise mideden farklı olarak *Streptococcus spp.*, *Haemophilus spp.* ve *Actinomyces spp.* türleri de dahil olmak üzere çok sayıda üreaz üreten bakteri vardır. Bu nedenle dental plakta yüksek üreaz aktivitesinin olması *H.pylori* varlığının kesin bir göstergesi olmayabilir<sup>220</sup>. Yanlış pozitif sonuçların olabileceği ve tek başına hızlı üreaz testi ile oral *H.pylori* varlığına karar vermenin doğru olamayacağı düşünülmektedir. Literatürde oral *H.pylori*'nin tesbitine yönelik hızlı üreaz testi ile yapılmış birçok çalışma mevcuttur<sup>6,228-230</sup>. Gürbüz ve ark. mide ve dental plakta *H.pylori*'yi tespit etmeye yönelik hızlı üreaz testini kullanmışlar ve bu testin dental plak için oldukça sensitif bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir<sup>231</sup>. Bizim çalışmamızda da *H.pylori*'yi saptamaya yönelik hızlı üreaz testi kullanılmıştır. Bu test ile saptadığımız pozitif sonuçların literatürde yer alan çelişkili veriler nedeniyle sensitivitesinin PCR gibi yöntemlere göre düşük olabileceği yorumu yapılabilir. Bu

nedenle çalışmamızın daha sensitif olan yöntemlerle desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Çalışmamızda *H.pylori* varlığı dental plakta değerlendirilmiştir. Bunun için hastalar dişhekimi muayenesine yönlendirilmiş ve muayene sırasında dental plak örneği alınarak hızlı üreaz testi uygulanmıştır. Oral *H.pylori*'nin tükürük ve oral mukoza sürüntüsünden de izole edilebildiğine dair literatür verileri mevcuttur<sup>232,233</sup>. Bu nedenle testin tükürük ve oral mukoza sürüntüsü ile yapılabileceği akla gelmektedir. Tükürük ve mukozal sürüntünün dişhekimi muayenesi gerektirmeden izole edilebilmesi, testin daha kolay, hızlı ve pratik bir şekilde uygulanabilmesini sağlayacaktır. Bu da RAS hastalarında hızlı üreaz testinin rutin dermatolojik muayenenin bir parçası haline gelebilmesine imkan verebilecektir.

Çalışmamızda hastaların ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarından dişhekimine gitme sıklığı, dişhekimine en son gidiş tarihi ve diş fırçalama alışkanlıkları ile hızlı üreaz testi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Namiot ve ark., çalışmalarında dental plakta *H.pylori* antijeni ile ağız sağlığı ve oral hijyen alışkanlıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve istatistiksel bir fark saptayamamışlardır Hastalarda *H.pylori*'nin sadece dental plakta bulunmadığını, tükürük ve oral mukozada da yer aldığını, dişhekimi tarafından uygulanacak tedaviler, diş fırçalama, diş ipi, ara yüz fırçası, gargara kullanımı gibi yöntemler ile diş yüzeyindeki dental plağın tamamen elimine edilemeyeceğini sadece bakteri sayısının bir miktar azaltılabileceğini, tükürük ve oral mukozada kalan bakteriler ile tekrar rekolonize olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>234</sup>. Bizim çalışmamız da düzenli dişhekimine giderek ve günlük diş fırçalayarak *H.pylori* kolonizasyonunun engellenemeyeceğini desteklemektedir. Ancak literatürde dental plak, oral hijyen ve periodontal hastalıklar ile *H.pylori*'nin ilişkisini araştıran daha geniş hasta sayılı, *H.pylori*'nin tespitine yönelik daha sensitif ve spesifik yöntemlerin kullanıldığı ileri çalışmalara gerek duyulmaktadır. Bunların anlaşılması ile birlikte *H.pylori* eradikasyonuna yönelik mekanik ve kimyasal dental plak temizliği gibi işlemlerin yapılmasının gerekliliği gündeme gelebilecektir<sup>230</sup>.

Literatürde Anand ve ark.na ait bir çalışmada *H.pylori* eradikasyonuna yönelik amoksisilin, klaritromisin ve omeprazolden oluşan üçlü tedavi ile hastalarda kronik gastritin gerilediği ancak dental plaktaki üreaz pozitifliğinde herhangi bir

değişiklik olmadığı , oral *H.pylori*'nin eradike edilemediği belirtilmiştir. RAS hastalarında oral *H.pylori* eradikasyonuna yönelik tedavilerin rekolonizasyon riskinden dolayı mümkün olmayacağı düşünülmektedir<sup>230</sup>. Oral *H.pylori* eradikasyonu sağlanamasa da hastalardaki RAS ve oral *H.pylori* arasındaki ilişkinin gastrik *H.pylori* kolonizasyonundan da kaynaklanabileceği, hastaların bu açıdan değerlendirilmeleri ve gerekirse gastrik *H.pylori* eradikasyonuna yönelik tedavilerin verilmesi önerilebilir. Ayrıca Taş ve ark., *H.pylori*'li RAS hastalarında eradikasyon tedavisinin atrofik gastrite bağlı düşük vitamin B12 seviyelerinde artışa yol açtığını, bunun da aft oluşumunu azaltabildiğini göstermişlerdir<sup>235</sup>. Bu açıdan da eradikasyon tedavisinin RAS tedavisindeki etkinliğini araştıran ileri çalışmalar yapılabilir.

Çalışmamızda hızlı üreaz testi ile yıllık aft atak sayısı ve aft sayısı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dental plakta *H.pylori* varlığı hastalarda RAS oluşumu ile ilişkili olmakla birlikte aft atak sıklığı ve her bir ataktaki aft sayısı gibi hastalık şiddet göstergelerini etkilememektedir. Literatüre bakıldığında RAS ile *H.pylori* ilişkisine dair birçok çalışma olmakla birlikte oral *H.pylori*'nin RAS şiddetine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda daha detaylı, geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varılmıştır.

Sigaranın gingival kan damarlarının sayısını, subgingival ortam ısısını ve gingival cep sıvısının akışkanlığını azalttığı bilinmektedir<sup>236</sup>. Oluşan bu değişikliklerin dokuda hipoksik bir ortama zemin hazırlayarak zorunlu mikroaerofilik bir mikroorganizma olan *H.pylori*'nin kolonizasyonuna neden olabileceği düşünülmüştür. Çelişkili sonuçların yer aldığı literatürde Namiot ve ark. sigara kullanımı ile dental plak *H.pylori* kolonizasyonu arasında herhangi bir ilişki olmadığını, Tahir ve ark. ise sigara kullanımının oral hijyeni etkileyerek *H.pylori* kolonizasyonuna yatkınlık oluşturduğunu bildirmişlerdir<sup>228,234</sup>. Çalışmamızda hızlı üreaz testi ile sigara kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Hasta ve kontrol grubunda oral *H.pylori* kolonizasyonu ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki incelendiğinde ortalama sondlama cep derinliği, plak indeks, gingival indeks ve klinik ataşman kaybı değerleri *H.pylori* pozitif olanlarda negatif olanlara göre yüksek bulunmuştur. Bu fark kontrol grubunda anlamlıyken

hasta grubunda anlamlı bulunmamış, hasta grubunda hızlı üreaz testi negatif olan bireylerin az sayıda olmasının (n=4) istatistiksel anlamlı farkın yakalanamamasının nedeni olduğu düşünülmüştür. Literatürde periodontal hastalıklarda *H.pylori*'nin rolü kesin olarak kanıtlanamamıştır. Yapılan çalışmalarda periodontitisli hastaların subgingival örneklerinde *H.pylori* oranı %5.9 ile %79 arasında tespit edilmiştir<sup>230,237,238</sup>. Silva ve ark.a ait başka bir çalışmada da periodontal ve gastrik hastalığı olan hastaların supragingival plaklarında *H.pylori* saptanmış, supragingival *H.pylori* kolonizasyonunun plak ve gingival kanama gibi oral hijyen parametreleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>239</sup>. Oral *H.pylori*'nin periodontal hastalıklarla ilişkisini destekleyen çalışmalara karşın, tam tersini savunan birçok başka çalışma da mevcuttur. Bunlardan Namiot ve ark. çalışmalarında ağız sağlığı parametrelerinden diş sayısı, çürük sayısı, dolgu sayısı, plak indeks ve periodontal indeksleri incelemişler ve bunlarla dental plak *H.pylori* antijeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır<sup>234</sup>. Czesnikiewicz-Guzik de oral *H.pylori* kolonizasyonunun periodontal hastalıklar ile ilişkili olmadığını saptamışlardır<sup>226, 229</sup>. Bizim çalışmamız ise *H.pylori*'nin periodontal hastalıklarda etken olabileceğini destekleyen çalışmalar ile benzer bulunmuştur, *H.pylori* dental plakta kolonize olurken bir yandan da çoğalması *S.mutans* ve *P.intermedia* gibi bakteriler tarafından inhibe edilebilmektedir<sup>177</sup>. Periodontal hastalıklarda sayıları artan bu bakterilerin *H.pylori* kolonizasyonunu etkileyebileceği düşünülmüş, ancak çalışmamızda periodontal hastalıklarda *H.pylori* pozitifliğinin yüksek tespit edilmiş olması bu düşüncemizi desteklememiştir.

Sonuç olarak çalışmamız RAS'ın etyolojisinde *H.pylori*'nin yer alabileceğini, bu mikroorganizmanın aynı zamanda periodontal hastalıklara da neden olabileceğini desteklemektedir. Periodontal hastalıklar ile RAS arasında biyoistatistiksel anlamlı bir ilişkinin olmaması ise, *H.pylori* RAS'a yol açarken hastalarda periodontal hastalıkların olup olmasının bir önem arz etmediğini göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler *H.pylori*'nin periodontal hastalıklar aracılığı ile değil de farklı mekanizmaları harekete geçirerek RAS oluşumuna yol açabileceğini düşündürmüş, sonuç olarak bu konuda geniş hasta gruplarını içeren ileri çalışmaların yapılması gerektiği kanısına varırmıştır.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Oral *H.pylori* kolonizasyonunun hastalarda RAS gelişiminde etken olabileceği ve bu kolonizasyonun periodontal hastalıklarla ilişkisine yönelik yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

- Çalışmamız, etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve multifaktöryel olduğu düşünülen RAS'ta oral *H.pylori* kolonizasyonunun etken olabileceğini destekleyen bir çalışmadır.
- Dental *H.pylori* kolonizasyonunun RAS atak sayısı ve aft sayısı gibi hastalık şiddet belirteçlerini etkilemediği tespit edilmiştir.
- Çalışmamızda RAS'lı hastalarda saptadığımız aile öyküsü, etyolojide genetik faktörlerin önemli rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca literatürde aynı aile bireylerinde *H.pylori* kolonizasyonunun daha sık saptanması, RAS'ın genetik faktörler dışında mikrobiyal faktörlerin etkisiyle aynı aile bireylerinde ortaya çıkmış olduğunu düşündürebilir.
- Dental plak *H.pylori* kolonizasyonunun, oral hijyen ile ilişkili olmadığı, sigara kullanımı, düzenli diş fırçalama, düzenli dişhekimine gitme gibi hastaların ağız sağlığına yönelik tutum ve davranışlarından etkilenmediği belirlenmiştir. Ancak dental plaktaki *H.pylori* kolonizasyonuna neden olabilecek faktörler saptanamamıştır. İleri çalışmalarla risk faktörlerinin belirlenmesi ve alınacak önlemlerle kolonizasyonun engellenebileceği düşünülebilir.
- Çalışmamızda sigara kullanımının dental plaktaki *H.pylori* kolonizasyonunu etkilemediği saptanmıştır. Literatürde sigara ve dental plaktaki *H.pylori* kolonizasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çok az veri nedeniyle bu ilişkiyi araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Saptadığımız oral *H.pylori* kolonizasyonunun oral kavitenin kendi kalıcı bir elemanı mı olduğu yoksa mide kaynaklı mı olduğu değerlendirilmemiştir. RAS'da etken olabileceği düşünülen *H.pylori* kaynağının geniş hasta serilerini içeren ileri çalışmalara saptanması gerektiği düşünülmüştür.

- *H.pylori*'nin tespitinde hızlı üreaz testi mide için oldukça sensitif ve spesifik bir testtir ancak oral kavitedeki sensitivite ve spesifitesi tartışmalıdır. Hızlı üreaz testi ile bu bölgedeki kolonizasyonun tespitinin güvenilirliğine yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Hızlı üreaz testi, RAS etyolojisini saptamada uygulaması kolay, hızlı, pratik bir testtir. Çalışmamızda dental plak örneğinde *H.pylori* değerlendirilmiştir. Klinikte dermatologların tükürük ve oral mukoza sürüntü örneklerini değerlendirebilecekleri bir test olabileceği düşünülmekte olup bu bölgelerde *H.pylori* kolonizasyonunu ve testin duyarlılığını araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Bizim çalışmamızda oral *H.pylori* kolonizasyonunun hastalarda neden olabileceği semptomlar araştırılmamıştır. Bu konuda ileri çalışmalar ile semptomların belirlenmesi ve semptomu olan hastalarda hızlı üreaz testinin yapılması planlanabilir.
- Oral *H.pylori* eradikasyonu ve tedavisinin mümkün olup olmadığı konusunda literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Oral *H.pylori* eradikasyonunun RAS üzerindeki etkisine yönelik literatürde herhangi bir veri yoktur. Yapılacak ileri araştırmalarla oral *H.pylori* eradikasyonunun RAS'lı hastalarda uygulanımı gündeme gelebilir.
- Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmının sigara kullanmıyor olması ve bir kısmının sigarayı bıraktıktan sonra RAS'ın başladığını ve alevlendiğini ifade etmesi, sigara ve RAS arasındaki negatif ilişkiyi desteklemektedir.
- Stresin, RAS ataklarının tetiklenmesinde ilk sırada yer alan bir faktör olduğu belirlenmiştir. Stresin RAS patogenezi üzerindeki etkisinin aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Toplumda diş fırçalama dışında, ağız sağlığına yönelik davranışlardan diş ipi, ara yüz fırçası ve gargara kullanımı oldukça düşüktür. Ağız ve diş sağlığına yönelik uygulamalar konusunda toplumun bilgilendirilmesi gerekmektedir.
- Çalışmamız sigara kullanımının periodontal hastalıklar için bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir ancak sigara kullanımının süresi ve miktarı ile ilişkisi değerlendirilmemiştir. Sigara kullanım süresi ve miktarı ile

periodontal hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinin daha duyarlı olabileceği düşünölebilir.

- RAS ile periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir, bu iki hastalığın birbirinin oluşumunu tetiklemediği düşünölmüştür.
- Çalışmamızda hastalarda hızlı üreaz testi pozitifliğinde RAS oluşumunun kontrol grubuna göre %33.7 oranında daha fazla göröldüğünü tespit etmenin gücü %95 güvenilirlikle %94.5 olarak bulunmuştur.

## 7. KAYNAKLAR

1. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2005; 49:31-47.
2. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg. 1997; 16:278-83.
3. Chavan M, Jain H, Diwan N, et al. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med. 2012; 41:577-83.
4. Birek C, Grandhi R, McNeill K, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. J Oral Pathol Med. 1999; 28:197-203.
5. Riggio MP, Lennon A. Identification by PCR of *Helicobacter pylori* in subgingival plaque of adult periodontitis patients. J Med Microbiol. 1999; 48:317-22.
6. Ozturk P, Ozturk S, Arican O, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection by rapid urease test in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. Adv Lab Med Int. 2012; 2:130-136.
7. Filiz E, Öztürkcan S, Yüceyar H, et al. Rekürren Aftöz Stomatit Etiyolojisinde Helikobakter Pilorinin Rolü. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2002; 12:61-5
8. Karaca Ş, Seyhan M, Şenol M, et al. The effect of gastric *helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. Int J Dermatol. 2008; 47: 615-7.
9. Albandar JM. Epidemiology and risk factors of periodontal diseases. Dent Clin North Am. 2005; 49:517-32.
10. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed.2012.
11. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc. 2003; 134:200-7.
12. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int. 2000; 3:95-112.
13. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2006; 12:1-21.
14. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). Clin Evid. 2005; 13:1687-94.

15. Riera Matute G, Riera Alonso E. Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2011; 7:323-8.
16. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18:949-62.
17. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1994; 22:243-53.
18. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998; 9:306-21.
19. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis*. 2004; 10:335-45.
20. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin*. 2003; 21:33-9.
21. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, et al. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 74:455-8.
22. Dorsey C. More Observations On Relief Of Aphthous Stomatitis On Resumption Of Cigarette Smoking. A Report Of Three Cases. *Calif Med*. 1964; 101:377-8.
23. Ferguson MM, McKay Hart D, Lindsay R, et al. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg*. 1978; 7:463-70.
24. Çiçek Y, Canakçi V, Ozgöz M, et al. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent*. 2004; 64:151-6.
25. Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011; 44:79-88.
26. Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10:376-87.
27. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med*. 2006; 355:165-72.

28. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010; 23:281-90.
29. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007; 35:152-9.
30. Lehner T, Lavery E, Smith R, et al. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun.* 1991; 59:1434-41.
31. Hasan A, Childerstone A, Pervin K, et al. Recognition of a unique peptide epitope of the mycobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immunol.* 1995; 99:392-7.
32. Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131:804-8.
33. Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, et al. *Helicobacter pylori* infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit.* 2005; 11: 576-9.
34. Köktürk A, Delialioğlu N, Baz K, et al. Rekurren Aftöz Stomatit ve *Helicobacter Pylori*. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2003; 13:137-40.
35. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, et al. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol.* 1973; 44:712-4.
36. Dodd K, Ruchman I. Herpes simplex virus not the etiologic agent of recurrent stomatitis. *Pediatrics.* 1950; 5:883-7.
37. Griffin JW. Fluorescent antibody study of herpes simplex virus lesions and recurrent aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1963; 16:945-52.
38. Hussain L, Ward R, Lehner T, et al (1986). Herpes simplex virus IgG, IgM and IgA subclass from sera of patients with Behçet's disease and controls. In Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behçet's disease.* Royal Society of Medicine: London, pp. 73–77.
39. Hooks JJ. Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol.* 1978; 7:353-64.
40. Ship II, Brightman VJ, Laster LL. The patient with recurrent aphthous ulcers and the patient with recurrent herpes labialis: a study of two population samples. *J Am Dent Assoc.* 1967; 75:645-54.

41. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol.* 1991; 34:39-43.
42. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med.* 1993; 22:64-8.
43. Pedersen A. Recurrent aphthous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS Suppl.* 1993; 37:1-37.
44. Sun A, Chang JG, Kao CL, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 1996; 25:212-8.
45. Brice SL, Cook D, Leahy M, et al. Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpesvirus DNA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89:193-8.
46. Ghodrathnama 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; 26:192-7.
47. Di Alberti L, Porter SR, Piatelli A, et al. Human herpesvirus 8 and sarcoidosis. *Lancet.* 1998; 351:1589-90.
48. Sun A, Chang JG, Chu CT, et al. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med.* 1998; 27:168-75.
49. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011; 15:252-6.
50. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, et al. Oral ulcers induced by nicorandil: prevalence and clinicopathological aspects. *Ann Dermatol Venereol.* 1999; 126:587-90.
51. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26:728-32.
52. Bánóczy J, Sallay K. Comparative cytologic studies in patients with recurrent aphthae and leukoplakia. *J Dent Res.* 1969; 48:271-3.

53. Sallay K. Recurrent aphtha. *Fogorv Sz.* 1968; 61:18-22.
54. Stone OJ. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses.* 1991; 36:341-4.
55. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 283:1569-70.
56. Bookman R. Relief of Canker Sores on Resumption of Cigarette Smoking. *Calif Med.* 1960; 93:235-6.
57. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970; 30:624-30.
58. Grady D, Ernster VL, Stillman L, et al. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992; 74:463-5.
59. Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *Lancet.* 2003; 361:1069-70.
60. Olson JA, Feinberg I, Silverman S Jr, et al. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982; 54:517-20.
61. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988; 66:41-4.
62. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J.* 2006; 27:381-4.
63. 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; 16:66-7.
64. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, et al. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82:634-6.
65. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, et al. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91:45-9.

66. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982; 54:33-8.
67. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, et al. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med.* 1991; 20:473-5.
68. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1984; 57:504-7.
69. Gupta SK, Gupta RC, Seth AK, et al. Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94:1808-12.
70. Courtois P, Vanden Abeele A, Moguelevsky N, et al. Hypotheses for a re-evaluation of peroxidase activity in the oral inflammation: NAD(P)H-dependent hypohalite reduction in human neutrophils. *Acta Stomatol Belg.* 1994; 91:73-81.
71. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 33:221-34.
72. Jurge S, Kuffer R, Scully C, et al. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12:1-21.
73. 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.
74. Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth; a study of the natural history, aetiology, and treatment. *Q J Med.* 1957; 26:235-49.
75. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 33:400-6.
76. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009; 64:645-8.
77. Yaacob HB, Ab Hamid J. Use of antidepressants in aphthous ulceration--a clinical experience. *Dent J Malays.* 1985; 8:33-8

78. Meini A, Pillan MN, Plebani A, et al. High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88:972.
79. Schnitt SJ, Antonioli DA, Jaffe B, et al. Granulomatous inflammation of minor salivary gland ducts: a new oral manifestation of Crohn's disease. *Hum Pathol.* 1987; 18:405-7.
80. Halme L, Meurman JH, Laine P, et al. Oral findings in patients with active or inactive Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76:175-81.
81. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. Recurrent aphthous ulcers in association with Hiv infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 71:678-83.
82. Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (Magic syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci.* 1997; 314:330-2.
83. Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, Et Al. The Magic Syndrome (Mouth And Genital Ulcers With Inflamed Cartilage). *Arch Dermatol.* 1990; 126:940-4.
84. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's Diseases of Skin, Clinical Dermatology*; 10th ed. Canada, Saunders Elsevier 2006; 193-202.
85. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46:198-206.
86. Hizarcıoğlu M, Asilsoy S, Kayserili E, et al. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farengit ve adenit (PFAPA) sendromlu olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4:107-110.
87. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dudak ve Ağız Boşluğu Hastalıkları. *Dermatoloji kitabı. 3. Baskı, Nobel tıp kitapevi, İstanbul,* 2008; 2:1396- 1427.
88. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46:198-206.
89. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA, et al. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34:289-94.

90. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent*. 2002; 50:157-66.
91. Kılıç SŞ, Demirbaş T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri* 2005; 4:107-111.
92. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43:1028-33.
93. Altenburg A, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett*. 2008; 13:1-4.
94. Plewa MC. Aphthous Ulcers:Treatment&Medication-eMedicine Pediatrics:General Medicine. <http://emedicine.medscape.com/article/909213-treatment>.
95. Alpsoy E. Behçet Hastalığında Tedavi. *Turk J Dermatol* 2013; 7:41-5.
96. Tüzün Y, Arzuhal N. Reküran Aftöz Stomatit Tedavisi. *Dermatose* 2005; 4: 42- 46.
97. Köybaşı S, Parlak AH. Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26:319-29.
98. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, et al. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21:1019-26.
99. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129:1365-9.
100. García Callejo FJ, Orts Alborch MH, Morant Ventura A, et al. Recurrent aphthous stomatitis and clinical response to pentoxifylline. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 1999; 50:671-3.
101. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*. 2007; 143:463-70.
102. Handfield-Jones S, Allen BR, Littlewood SM. Dapsone use with oral-genital ulcers. *Br J Dermatol*. 1985; 113:501.

103. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:420-34.
104. Burns RA, Davis WJ. Recurrent aphthous stomatitis. *Am Fam Physician.* 1985; 32:99-104.
105. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:769-74.
106. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005; 50:297-350.
107. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4:1-6.
108. Albandar JM, Rams TE. Global epidemiology of periodontal diseases: an overview. *Periodontol 2000.* 2002; 29:7-10.
109. Lockhart PB, Bolger AF, Papananou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012; 125:2520-44.
110. Preshaw PM, Alba AL, Herrera D, et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship. *Diabetologia.* 2012; 55:21-31.
111. Fox CH. New considerations in the prevalence of periodontal disease. *Curr Opin Dent.* 1992; 2:5-11.
112. Fox CH, Jette AM, McGuire SM, et al. Periodontal disease among New England elders. *J Periodontol.* 1994; 65:676-84.
113. O'Dowd LK, Durham J, McCracken GI, et al. Patients' experiences of the impact of periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2010; 37:334-9.
114. Schroeder HE, de Boever J. The structure of microbial dental plaque. In: McHugh WD, ed. *Dental Plaque.* Edinburgh: Livingstone; 1970: 49-74.
115. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:5721-32.
116. Dibart S, Skobe Z, Snapp KR, Socransky SS, Smith CM, Kent R. Identification of bacterial species on or in crevicular epithelial cells from healthy and periodontally diseased patients using DNA-DNA hybridization. *Oral Microbiol Immunol.* 1998; 13:30-5.

117. Dige I, Raarup MK, Nyengaard JR, Kilian M, Nyvad B. *Actinomyces naeslundii* in initial dental biofilm formation. *Microbiology*. 2009; 155:2116-26.
118. Doyle RJ, Rosenberg M, Drake D: Hydrophobicity of oral bacteria. In: Doyle RJ, Rosenberg M, ed. *Microbial cell surface hydrophobicity*, Washington DC: American Society for Microbiology; 1990.
119. Dzink JL, Gibbons RJ, Childs WC 3rd, Socransky SS. The predominant cultivable microbiota of crevicular epithelial cells. *Oral Microbiol Immunol*. 1989; 4:1-5.
120. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet*. 2005; 36:1809-20.
121. Listgarten MA. Structure of the microbial flora associated with periodontal health and disease in man. A light and electron microscopic study. *J Periodontol*. 1976; 47:1-18.
122. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998; 25:134-44.
123. Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions. *J Periodontal Res*. 2005; 40:97-104.
124. Albandar JM, Brunelle JA, Kingman A. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J Periodontol*. 1999; 70:13-29.
125. Hewitt C, McCormick D, Linden G, et al. The role of cathepsin C in Papillon-Lefèvre syndrome, prepubertal periodontitis, and aggressive periodontitis. *Hum Mutat*. 2004; 23:222-8.
126. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *J Periodontol*. 2000; 71:1699-707.
127. D'Aiuto F, Parkar M, Brett PM, et al. Gene polymorphisms in pro-inflammatory cytokines are associated with systemic inflammation in patients with severe periodontal infections. *Cytokine*. 2004; 28:29-34.

128. Johnson GK, Slach NA. Impact of tobacco use on periodontal status. *J Dent Educ.* 2001; 65:313-21.
129. Robertson PB, Walsh M, Greene J, et al. Periodontal effects associated with the use of smokeless tobacco. *J Periodontol.* 1990; 61:438-43.
130. Robinson PG, Adegboye A, Rowland RW, et al. Periodontal diseases and HIV infection. *Oral Dis.* 2002; 8:144-50.
131. Patton LL, McKaig R, Strauss R, et al. Changing prevalence of oral manifestations of human immuno-deficiency virus in the era of protease inhibitor therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 89:299-304.
132. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, et al. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 2004; 31:680-4.
133. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, et al. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol.* 2000; 27:778-86.
134. Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001; 6:91-8.
135. Thorstensson H, Dahlén G, Hugoson A. Some suspected periodontopathogens and serum antibody response in adult long-duration insulin-dependent diabetics. *J Clin Periodontol.* 1995; 22:449-58.
136. Da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. A review. *J Clin Periodontol.* 1995; 22:516-26.
137. Niederman R, Zhang J, Kashket S. Short-chain carboxylic-acid-stimulated, PMN-mediated gingival inflammation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1997; 8:269-90.
138. Hillmann G, Dogan S, Geurtsen W. Histopathological investigation of gingival tissue from patients with rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol.* 1998; 69:195-208.

139. Edwards AM, Grossman TJ, Rudney JD. *Fusobacterium nucleatum* transports noninvasive *Streptococcus cristatus* into human epithelial cells. *Infect Immun.* 2006; 74:654-62.
140. Eskin MA, Hajishengallis G, Kinane DF. Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infect Immun.* 2007; 75:892-8.
141. Nonnenmacher C, Dalpke A, Zimmermann S, et al. DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. *Infect Immun.* 2003; 71:850-6.
142. Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol* 2000. 1997; 14:112-43.
143. Oppermann RV, Weidlich P, Musskopf ML. Periodontal disease and systemic complications. *Braz Oral Res.* 2012; 26:39-47.
144. Fishera MA, Borgnakke WS, Taylor GW. Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010; 19:519-526.
145. Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, et al. The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in behcet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:410-5.
146. Teles R, Wang Cun-Yu. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis.* 2011; 17: 450–461.
147. Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgerit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:218.
148. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008; 23:2079-86.
149. Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *J Pregnancy.* 2011; 164654.

150. Rosa MI, Pires PD, Medeiros LR, et al. Periodontal disease treatment and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Cad Saude Publica*. 2012; 28:1823-33.
151. Weidlich P, Cimões R, Pannuti CM, et al. Association between periodontal diseases and systemic diseases. *Braz Oral Res*. 2008; 22:32-43.
152. Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *Am J Public Health*. 2002; 92:1809-15.
153. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10:720-41.
154. Goodwin CS, Armstrong JA. Microbiological aspects of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1990; 9:1-13.
155. Altındış Ö, Özdemir M. *Helicobacter pylori* ve tanısı. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2003; 2: 1-12.
156. Hasni S, Ippolito A, Illei GG. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis*. 2011; 17:621-7.
157. Peek RM Jr, Fiske C, Wilson KT. Role of innate immunity in *Helicobacter pylori*-induced gastric malignancy. *Physiol Rev*. 2010; 90:831-58.
158. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002; 347:1175-86.
159. Guruge JL, Falk PG, Lorenz RG, et al. Epithelial attachment alters the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:3925-30.
160. Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JI, et al. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut*. 1990; 31:134-8.
161. Fan X, Gunasena H, Cheng Z, et al. *Helicobacter pylori* urease binds to class II MHC on gastric epithelial cells and induces their apoptosis. *J Immunol*. 2000; 165:1918-24.
162. Kim SY, Lee YC, Kim HK, et al. *Helicobacter pylori* CagA transfection of gastric epithelial cells induces interleukin-8. *Cell Microbiol*. 2006; 8:97-106.

163. Klausz G, Tiszai A, Lénárt Z, et al. *Helicobacter pylori*-induced immunological responses in patients with duodenal ulcer and in patients with cardiomyopathies. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2004; 51:311-20.
164. Sundrud MS, Torres VJ, Unutmaz D, et al. Inhibition of primary human T cell proliferation by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA) is independent of VacA effects on IL-2 secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101:7727-32.
165. Harris PR, Smythies LE, Smith PD, et al. Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2000; 181:783-6.
166. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991; 338:1175-6.
167. Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, et al. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun*. 2006; 74:248-56.
168. Amedei A, Bergman MP, Appelmelk BJ, et al. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* antigens and H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> --adenosine triphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med*. 2003; 198:1147-56.
169. Kilmartin CM. Dental Implications of *Helicobacter pylori*. *J Can Dent Assoc*. 2002; 68:489-93.
170. Dowsett SA, Kowolik MJ. Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003; 14:226-33.
171. Luman W, Alkout AM, Blackwell CC, et al. *Helicobacter pylori* in the mouth--negative isolation from dental plaque and saliva. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8:11-4.
172. Nasrolahei M, Maleki I, Emadian O. *Helicobacter pylori* colonization in dental plaque and gastric infection. *Rom J Gastroenterol*. 2003; 12:293-6.
173. Umeda M, Kobayashi H, Takeuchi Y, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* detected by PCR in the oral cavities of periodontitis patients. *J Periodontol*. 2003; 74:129-34.

174. Song Q, Haller B, Ulrich D, et al. Quantitation of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction. *J Clin Pathol.* 2000; 53:218-22.
175. Ishihara K, Miura T, Kimizuka R, Oral bacteria inhibit *Helicobacter pylori* growth. *FEMS Microbiol Lett.* 1997; 152:355-61.
176. Mentis A, Tzouvelekis L, Spiliadis C, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* haemagglutination activity by human salivary mucins. *FEMS Microbiol Immunol.* 1990; 2:125-7.
177. Okuda K, Kimizuka R, Katakura A, et al. Ecological and immunopathological implications of oral bacteria in *Helicobacter pylori*-infected disease. *J Periodontol.* 2003; 74:123-8.
178. Okuda K, Ishihara K, Miura T, et al. *Helicobacter pylori* may have only a transient presence in the oral cavity and on the surface of oral cancer. *Microbiol Immunol.* 2000; 44:385-8.
179. Song Q, Lange T, Spahr A, et al. Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. *J Med Microbiol.* 2000; 49:349-53.
180. Uyanık MH, Aktaş O. *EAJM*: 2007;39: 205-209.
181. Makristathis A, Hirschl AM, Lehours P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; 9:7-14.
182. Şimşek İ, Binicier ÖB. *Helicobacter pylori*. *İç Hastalıkları Dergisi* 2011; 18: 13-26.
183. Yılmaz YA. *Helicobacter pylori*: mikrobiyolojik tanı yöntemleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:182-186.
184. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964; 22:121-35.
185. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med.* 1989; 18:21-7.
186. Miloğlu Ö, Göregen M, Altun O. Doğu Anadolu bölgesindeki rekürren aftöz ülserasyon sıklığı ve olası risk faktörleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2007; 17: 1-5.

187. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand.* 1985; 43:121-5.
188. Brody HA, Silverman S Jr. Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1969; 27:27-34.
189. Ozbakir F, Yazici H, Mat C, et al. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1987; 5:263-5.
190. Bang D, Hur W, Lee ES, et al. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol.* 1995; 22:926-9.
191. Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking--a possible hypothesis. *Med Hypotheses.* 2011; 77:185-7.
192. Hill SC, Stavrakoglou A, Coutts IR. Nicotine replacement therapy as a treatment for complex aphthosis. *J Dermatolog Treat.* 2010; 21:317-8.
193. Marakoğlu K, Sezer RE, Toker HC. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Investig.* 2007; 11:149-53.
194. Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust.* 1991; 154:471-2.
195. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag.* 2010; 6:573-7.
196. Ussher M, West R, Steptoe A, et al. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control.* 2003; 12:86-8.
197. McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine Tob Res.* 2004; 6:655-9.
198. 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; 43:532-7.
199. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med.* 2007; 36:615-20.

200. Ship II, Morris AL, Durocher RT, et al. Recurrent aphthous ulcerations in a professional school student population IV. Twelve-Month study of natural disease patters. O.S O.M. & O.P. 1961; 14:30-39.
201. Allen PF. Assessment of oral health related quality of life. Health Qual Life Outcomes. 2003; 1:40.
202. Hapa A, Aksoy B, Polat M, et al. Does recurrent aphthous stomatitis affect quality of life? A prospective study with 128 patients evaluating different treatment modalities. J Dermatolog Treat. 2011; 22:215-20.
203. Oh SH, Han EC, Lee JH, et al. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. Clin Exp Dermatol. 2009; 34:208-12.
204. Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health. 2009; 9:31.
205. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet's disease. Oral Dis. 2006; 12:145-51.
206. Rhee SH, Kim YB, Lee ES. Comparison of Behcet's disease and recurrent aphthous ulcer according to characteristics of gastrointestinal symptoms. J Korean Med Sci. 2005; 20:971-6.
207. Mumcu G, Sur H, Inanc N. A composite index for determining the impact of oral ulcer activity in Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 2009; 38:785-91.
208. Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health . 2009; 22;9:31.
209. Bagán JV, Sanchis JM, Milián MA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases.J Oral Pathol Med. 1991; 20:395-7.
210. Celenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral microorganisms in Behçet's disease. J Periodontol. 1999; 70:1449-56.
211. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, et al. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study.J Clin Periodontol. 2007; 34:485-91.

212. Akman A, Ekinçi NC, Kacaroglu H, et al. Relationship between periodontal findings and specific polymorphisms of interleukin-1 $\alpha$  and -1 $\beta$  in Turkish patients with Behçet's disease. *Arch Dermatol Res.* 2008; 300:19-26.
213. Wang JZ, Chen Q, Shen H, et al. Changes in oral microflora in patients with recurrent oral ulcers. 2009; 29:986-9.
214. Kuboniwa M, Lamont RJ. Subgingival biofilm formation. *Periodontol* 2000. 2010; 52: 38–52.
215. Moimaz SA, Zina LG, Saliba O, et al. Smoking and periodontal disease: clinical evidence for an association. *Oral Health Prev Dent.* 2009; 7:369
216. Yamamoto Y, Nishida N, Tanaka M, et al. Association between passive and active smoking evaluated by salivary cotinine and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2005; 32:1041-6.
217. Mohamed S, Janakiram C. Periodontal status among tobacco users in Karnataka, India. *Indian J Public Health.* 2013; 57:105-8.
218. Luzzi LI, Greggi SL, Passanezi E, et al. Evaluation of clinical periodontal conditions in smokers and non-smokers. *J Appl Oral Sci.* 2007; 15:512-7.
219. Vouros ID, Kalpidis CD, Chadjipantelis T, et al. Cigarette smoking associated with advanced periodontal destruction in a Greek sample population of patients with periodontal disease. *J Int Acad Periodontol.* 2009; 11:250-7.
220. Madinier IM, Fosse TM, Monteil RA. Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review. *J Periodontol.* 1997; 68:2-6.
221. Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, et al. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients. *Oral Dis.* 2005; 11:17-21.
222. Jia CL, Jiang GS, Li CH, et al. Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. *J Periodontol.* 2009; 80:1606-9.
223. Assumpção MB, Martins LC, Melo Barbosa HP, et al. *Helicobacter pylori* in dental plaque and stomach of patients from Northern Brazil. *World J Gastroenterol.* 2010; 28:3033-9.
224. Bürgers R, Schneider-Brachert W, Reischl U, et al. *Helicobacter pylori* in human oral cavity and stomach. *Eur J Oral Sci.* 2008; 116:297-304.

225. Czesnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, Guzik TJ, et al. *Helicobacter pylori* in the oral cavity and its implications for gastric infection, periodontal health, immunology and dyspepsia. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56:77-89.
226. Calvet X, Lehours P, Lario S, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2010; 15:7-13.
227. Contractor QQ, Tahir MY, Naseem S, et al. *Helicobacter pylori* in the dental plaque of healthy Saudis. *Saudi J Gastroenterol.* 1998; 4:13-6.
228. Teoman I, Ozmeriç N, Ozcan G, et al. Comparison of different methods to detect *Helicobacter pylori* in the dental plaque of dyspeptic patients. *Clin Oral Investig.* 2007; 11:201-5.
229. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *J Periodontol.* 2006; 77:692-8.
230. Gürbüz AK, Ozel AM, Yazgan Y, et al. Oral colonization of *Helicobacter pylori*: risk factors and response to eradication therapy. *South Med J.* 2003; 96:244-7.
231. Gebara EC, Faria CM, Pannuti C, et al. Persistence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity after systemic eradication therapy. *J Clin Periodontol.* 2006; 33:329-33.
232. Momtaz H, Souod N, Dabiri H, et al. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in saliva, dental plaques, stool and gastric biopsy samples. *World J Gastroenterol.* 2012; 18:2105-11.
233. Namiot DB, Leszczyńska K, Namiot Z, et al. The occurrence of *Helicobacter pylori* antigens in dental plaque; an association with oral health status and oral hygiene practices. *Adv Med Sci.* 2010; 55:167-71.
234. 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; 42:89-94.
235. César Neto JB, Rosa EF, Pannuti CM, et al. Smoking and periodontal tissues: a review. *Braz Oral Res.* 2012; 26:25-31.
236. César Neto JB, Rosa EF, Pannuti CM, et al. Smoking and periodontal tissues: a review. *Braz Oral Res.* 2012;26:25-31.

237. Tinoco EM, Beldi MI, Campedelli F, et al. Clinical and microbiological effects of adjunctive antibiotics in treatment of localized juvenile periodontitis. A controlled clinical trial. *J Periodontol.* 1998; 69:1355-63.
238. Engstrand L, Nguyen AM, Graham DY, et al. Reverse transcription and polymerase chain reaction amplification of rRNA for detection of *Helicobacter* species. *J Clin Microbiol.* 1992; 30:2295-301.
239. Silva DG, Stevens RH, Macedo JM, et al. Presence of *Helicobacter pylori* in supragingival dental plaque of individuals with periodontal disease and upper gastric diseases. *Arch Oral Biol.* 2010; 55:896-901.

**EKLER****Ek 1 Dermatolojik Hasta Takip Formu****REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİN PERİODONTAL HASTALIKLAR VE  
HELİKOBAKTER *PİLORİ* ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ****Hasta Adı Soyadı:****Tarih:****Dosya No:****Yaş:****Cinsiyet:****Telefon:****Özgeçmiş:****Ailede Behçet öyküsü:****Ailede RAS öyküsü:****Sigara kullanımı:****Hastalığın süresi : .....Ay .....Yıl****Tetikleyen faktörler : Gıdalar .....**

Stres .....

Travma .....

Enfeksiyon.....

İlaçlar .....

Menstrüasyon .....

Diğer .....

**Almakta olduğu tedavi:****Aft sıklığı : <6 kez/yıl..... >6 kez/yıl.....****Lezyon/Atak: 1 lezyon/atak..... >1den fazla lezyon/atak.....****Lezyon iyileşme süresi: .....gün****Aft lokalizasyonu:**

Dil..... Gingiva..... Bukkal mukoza..... Alt ve üst dudak mukozası.....

**Aft tipi: Minör..... Majör..... Herpetiform.....**

**Ek 2 Periodontolojik Hasta Takip Formu****REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTİN PERİODONTAL HASTALIKLAR VE  
HELİKOBAKTER *PİLORİ* ENFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ****Hasta Adı Soyadı:****Tarih:****Yaş:****Cinsiyet:****Sigara kullanımı:****Diş hekimine gitme sıklığı:****Diş hekimine en son gidiş tarihi:****Diş fırçalama sıklığı:****Ek oral hijyen aracı kullanımı:**

Diş ipi:

Ara yüz fırçası:

**Gargara kullanımı:**

**Ek 3 Periodontal Muayene Formu****Ad Soyad:****Tarih:****Cep Derinliği:**

<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**Plak İndeksi:**

<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**Gingival İndeks:**

<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**Ataşman Kaybı:**

<b>8</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>

**HIZLI ÜREAZ TEST SONUCU :**

#### Ek 4. Aydınlatılmış Onam Formu

### ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Hasta Grubu)

#### *(Hekimin Açıklaması)*

Rekürren aftöz stomatit hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi **“Rekürren aftöz stomatitin periodontal hastalıklar ve Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilişkisi”**dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, tekrarlayan ağız içi aftları olan hastalarda diş ve diş eti sağlığını araştırmak, Helicobacter pylori isimli bakterinin varlığını incelemek ve hastalık ile ilişkisini değerlendirerek sağlıklı gruplarla karşılaştırmaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Ayşen Karaduman, Prof. Dr. Rahime Meral Nohutcu, Dr. Duygu Gülseren ve Dt. Derya Kutsal tarafından ağız içi ve diş muayeneleri yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için diş yüzeyinde yer alan diş plağınızdan örnek almamız gerekmektedir. Örnek steril bir küret yardımı ile 2 diştten alınacaktır. Alınan plak örneğinde Helicobacter pylori isimli bakteri varlığı araştırılacaktır. Ağız içi, diş muayenesi ve diş plağı örneği alımı kısa süreli, uyuşturmaya gerek duyulmayan uygulamalar olup herhangi bir risk taşımamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanızı için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### *(Katılımcının/Hastanın Beyanı)*

Sayın Prof. Dr. Ayşen Karaduman, Prof. Dr. Rahime Meral Nohutcu, Dr. Duygu Gülseren ve Dt. Derya Kutsal tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inaniyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Duygu Gülseren’i 0(312) 305 17 04 (iş) veya 0537 542 27 43 (cep) no’lu telefonlardan ve HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU (Kontrol Grubu)

### *(Hekimin Açıklaması)*

Rekürren aftöz stomatit hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi **“Rekürren aftöz stomatitin periodontal hastalıklar ve Helikobakter Piloni enfeksiyonu ile ilişkisi”**dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, tekrarlayan ağız içi aftları olan hastalarda diş ve diş eti sağlığını araştırmak, *Helicobacter pylori* isimli bakterinin varlığını incelemek ve hastalık ile ilişkisini değerlendirerek sağlıklı gruplarla karşılaştırmaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Ayşen Karaduman, Prof. Dr. Rahime Meral Nohutcu, Dr. Duygu Gülseren ve Dt. Derya Kutsal tarafından ağız içi ve diş muayeneleri yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için diş yüzeyinde yer alan diş plağınızdan örnek almamız gerekmektedir. Örnek steril bir küret yardımı ile 2 dişten alınacaktır. Alınan plak örneğinde *Helicobacter pylori* isimli bakteri varlığı araştırılacaktır. Ağız içi, diş muayenesi ve diş plağı örneği alımı kısa süreli, uyuşturmaya gerek duyulmayan uygulamalar olup herhangi bir risk taşımamaktadır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

### *(Katılımcının/Hastanın Beyanı)*

Sayın Prof. Dr. Ayşen Karaduman, Prof. Dr. Rahime Meral Nohutcu, Dr. Duygu Gülseren ve Dt. Derya Kutsal tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan

çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Duygu Gülseren’i 0(312) 305 17 04 (iş) veya 0537 542 27 43 (cep) no’lu telefonlardan ve HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

#### **Katılımcı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

#### **Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

#### **Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

## Ek 5 Etik Kurulu Değerlendirme Raporu



**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSSEL OLMAYAN**  
**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

06100 Sıhhiye-Ankara  
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580  
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Sayı: 16969557 - 766

26.06.2013

**ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 26.06.2013 ÇARŞAMBA  
**Toplantı No** : 2013/12  
**Proje No** : GO 13/375 (Değerlendirme Tarihi (26.06.2013))  
**Karar No** : GO 13/375 - 15

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Ayşen KARADUMAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Prof.Dr.Rahime Meral NOHUTCU, Dr.Duygu GÜLSEREN ve Dt.Derya KUTSAL ile birlikte çalışacakları GO 13/375 kayıt numaralı ve "Rekürren Aftöz Stomatitin Periodontal Hastalıklar ve Helicobacter Pylori Enfeksiyonu ile İlişkisi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- |   |   |
|---|---|
| 1.Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)      | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)           |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)    | İZİNLI<br>10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye)     | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)            |
| 4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye)   | 12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)            |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmenşüer (Üye)      | 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)           |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)                 |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye)      | 14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)    |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)   | 15. Av. Meltem Onurlu (Üye)                   |