

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları
ve Cerrahisi Anabilim Dalı
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları
Bilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç.Dr.Ülker GÜÇ

AĞIZ HASTALIKLARINDA
TÜKRÜKTE IgA MİKTARLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

60908

İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı,
Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalında
Dişhekimliği Doktoru (Dr.Med.Dent.)
Ünvanını Kazanmak İçin

Dişhekim
Hakkı TANYERİ tarafından sunulan
DOKTORA TEZİ

İstanbul - 1988

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM	21
BULGULAR	26
TARTIŞMA	35
SONUÇ	43
ÖZET	45
SUMMARY	47
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	57

GİRİŞ

Hücre sel bağışıklık, antikor yapımı ve antikorlarla ilgili diğer reaksiyonlar gibi, vücudun genelinde meydana gelen immunolojik olaylar ağız boşluğunda da oluşmaktadır.

Bunun yanı sıra, ağız boşluğunun önemli bir salgılama mekanizması ve lokal antikor yanıt sistemi vardır. Mikroorganizmaların vücuda giriş yolu olarak önemli bir yer tutan ağız boşluğunda immunolojik aktivitenin de fazla olması tabiidir.

Ağız boşluğundaki lizozomlar ve diğer antibakteriyel maddeler tek bir tip mikroorganizmaya etkili olmaktan ziyade çok geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptirler. Buna karşın, antikor veya immun sistemi spesifik direnç faktörleri sağlamaktadırlar(28).

Sağlıklı bir kişide, epitel ve mine ağız boşluğunda dış ortama açık bulunan iki dokudur. Hümorale antikorlar her iki dokuyu da ilgilendiren immunolojik olaylarda rol alırken, hücre sel reaksiyonlar epitelyal lezyonlarda görülmektedir(23,28).

Tükrük oral mukozanın serbest yüzeylerinde etkili olurken, kan da daha derin kısımlarda etkilidir. Bu nedenle mikroorganizmaların herhangi bir enfeksiyon oluşturabilmeleri için her iki ortamdaki defans reaksiyonlarını da yenmeleri gerekmektedir(28).

Oral mukoza aynı zamanda sellüler ve hümorale antikorların zararlı etki gösterdikleri oto-immun olaylara da maruz kalmaktadır(23).

Açıkça görülmektedir ki, ağız boşluğunun sağlığı ve buradaki çeşitli hastalık olayları açısından immün yanıtların rolü oldukça önemlidir.

Başlıcaları IgG, IgA ve IgM olmak üzere serum tüm beş grup immunoglobulini de içerir. tükrükteki konsantrasyon ve oranların ise farklı olduğu bildirilmiştir. Parotis salgısındaki başlıca immunoglobulin IgA'dır ve bunun özellikleri serum IgA'sından biraz farklıdır. Parotis salgısında IgG'nin izine rastlanırken IgM hiç bulunamamıştır(23).

Miks tükrük söz konusu olduğunda da başlıca immunoglobulin IgA'dır. Ancak iltihaplı ağız dokularından sızan plazma proteinleri IgG miktarını ve daha az oranda da IgM ve IgE miktarlarını arttırabilir. Bu nedenle IgA tipi antikorlar tükrükte direnç faktörleri olarak özel bir önem taşımaktadırlar(23).

Antikorlar, antijenle sadece dişeti ve ağız mukozasın-

da değil, aynı zamanda tükürkte de reaksiyona girebilirler. Antikorlar bakteriyel toksinleri nötrleştirebilir, enzimleri inhibe edebilir ve bakterileri fagositoz olayına karşı duyarlı hale getirebilirler. Tüm antikor aktivitesi immunoglobulinlerdedir ve çeşitli ağız hastalıkları arasında önemli ölçüde farklılıklar vardır(28).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bizi ağızdaki hastalık olaylarının pek çoğunun arkasında immunolojinin bulunduğu sonucuna götürmektedir.

Biz de çalışmamızda, çeşitli ağız hastalıklarında tükürük IgA düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikleri incelemeyi ve sağlıklı kişilerde mukayese etmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Ağız mukozası, çeşitli mikroorganizmalara açık yüzeyleri oluşturur ve vücuttaki spesifik olmayan bağışıklıkta ilk savunma çizgisini teşkil eder. Bu savunmada epitel yüzeylerini yıkamakta olan salgıların mikroorganizmalara karşı yerel savunmayı sağladıkları akla gelmektedir. Lokal bağışıklıkla ilgili çalışmalar değişik immunoglobulin sınıflarının tanımlanması ve antikörlerin heterojenisitesinin bilinmesi ile daha da gelişmiştir(45).

Bağışıklık

Bağışıklık, genel olarak vücuda giren mikroorganizmalar, toksinler, toksik substanslar gibi yabancı maddelere karşı organizmanın, bütün genel ve özel savunma sistemleri ile karşı koyması, direnç göstermesi ve immunolojik bir yanıt meydana getirmesi olarak tanımlanmaktadır.

Bir antijenin veya immunojenin bağışık yanıt oluşturma-bilmesi için konağa girmesi veya konak ile temasa gelmesi gerekir.

En önemli giriş yolları solunum ve sindirim yollarıdır. Deri ve mukozalardan bir maddenin Emilimi de bir giriş yoludur. Plasenta dolaşımı, hem anne hem de dölüt için bir başka giriş yoludur. Bu doğal giriş yollarının dışında deri üstüne sürme, deri içine ve altına, kas içine, damar içine ve çeşitli dokulara yapılan şiringalar da antijenler için yaygın giriş yollarıdır.

Konağa giren antijen moleküllerinin bağışık yanıt oluşturabilmesi için, konağın bağışıklık sisteminin hücreleri tarafından tanınması gerekir.

Antijenlerin vücuda dağılımları giriş yollarına göre değişir. Örneğin; deri içine veya altına şiringa edilen antijenler, en erken o çevreye yakın lenf düğümlerinde görülür, 1-2 saat sonra kanda veya retiküloendotelyal sistem hücrelerinde görülebilir. Damar içine verilen işaretli antijenler 15 dakika sonra dalakta görülür.

Antijenik maddelerin bağışıklık sistemi hücreleri ile teması gelmesi ve işleme girmesi ile iki tip bağışık yanıt oluşabilir.

Hümorale (Sıvısal) Bağışık Yanıt: Hümorale bağışık yanıt, kan ve doku sıvısında bulunan gamaglobulin yapısında antijene özgül antikörleri ifade eder. Kan ve doku sıvısındaki bu antikörlere genel olarak immunoglobulin denir. Hümorale yarıda ayrıca Kompleman sistemi ve sitotoksinler (immun modölatörler) bulunur.

Sellüler (Hücresel) Bağışık Yanıt: Sellüler bağışık yanıt, antikorların etkin olmadığı, sadece T lenfositlerin rol oynadığı bir bağışık yanıttır. Yüzeylelerinde antikora benzeyen moleküller bulunan duyarlı lenfositlerin yapımı vardır. Antijen tarafından uyarılınca çoğalmaya başlarlar.

Bağışık yanıtın oluşmasındaki temel hücre lenfositlerdir. Lenfositlerin büyük çoğunluğu lenfoid organ ve dokularda bulunur. İmmunolojide başlıca iki tip lenfositten söz ettik.

T-Lenfositler: Timus etkisiyle olgunlaşan, ikincil lenfoid organlarda özel yerlerde bulunan, hücresel yanıtta sorumlu olan lenfositlerdir.

B-Lenfositler: Hümorale bağışıklıkta görevlidirler. Bu görevlerinin çoğunda T-Lenfositlerine bağımlıdır. Antijene reseptör görevi yapan yüzey immunoglobulinleri vardır. Uyarının etkisiyle, plazma hücrelerine dönüşür ve immunoglobulinleri üretirler.

İmmun bir uyarı sonucu ortaya çıkan ve elektroforezde, Gama zonunda yer alan globulin yapısındaki proteinlere immunoglobulin denilmektedir.

Fiziksel ve kimyasal özellik yönünden farklılık gösteren immunoglobulin molekülleri antijenite ve immunolojik etkinlik yönünden de farklılıklar göstermektedir.

İnsanda beş sınıf (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) immunoglobulin saptanmıştır.

IgA

Serumda monomer, vücut sekresyonlarında dimer olarak bulunan bir immunoglobulindir.

IgA, serum immunoglobulinlerinin % 20 kadarını oluşturur. IgA, esas itibarıyla mukoza sekresyonlarınının major immunoglobulinidir ve bu nedenle sekresyonla örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immun savunmasından sorumludur. Gözyaşı, tükürük, trakea-bronş, burun, vajen, barsak sekresyonları ve safrada yüksek düzeyde IgA bulunur(14,16,24).

IgA'nın yapımı doğumdan sonra ikinci ayda başlar. Erişkinlerde günlük yapım hızı kilogram başına 24-35 mg kadardır(55,56).

Serumdaki normal değerleri 1.4-4 mg/ml, uyarılmış parotis salgısında 3.95-1.37 mg/100 ml olarak bulunmuştur. IgA labial tükürük bezleri sekresyonlarında en sık rastlanan immunoglobulindir ve bu sekresyonlardaki ortalama değeri parotis bezi salgılarından dört defa daha fazladır. Küçük tükürük bezleri ağız boşluğunda bulunan IgA'nın % 30-35'ini üretirler(13).

Dimerik IgA, başlıca gastrointestinal traktustaki lenfoid yapılar olmak üzere, muhtelif sekretuar dokularda submukozadaki plasma hücreleri tarafından yapılır. Monomerik IgA, lenfatik yolla genel dolaşıma giderken, dimerik IgA barsak boşluğuna salgılanır. IgA'nın bir glikoprotein olan sekretu-

var parçası, (salgısal parça) glanduler epitel hücreleri tarafından yapılır. Bu parçalar, IgA dimerleri epitel hücrelerinden geçerken onunla birleşirler. Sekretuar parçanın, dimerik IgA'nın, onu sekrete edecek epitel hücreleri içine transportunu kolaylaştıran bir reseptör gibi rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu parçanın yetersizliği halinde, serum IgA düzeyi normal olduğu halde, sekresyondaki düzey düşük kalır(24).

Sekretuar IgA, bünyesindeki bu parçadan dolayı, proteolitik enzimlere dayanıklı olup aglutinasyon, bakteri penetrasyonunun önlenmesi ve nötralizasyon olaylarında önemli rol oynamaktadır(41,50).

Sekretuar IgA'nın asıl etkinliği çok muhtemelen mikroorganizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarını ve dolayısıyla onların dış yüzeylerde kolonizasyonlarını veya epitel hücrelerini enfekte etmelerini önlemek suretiyle olmaktadır(24).

Sekretuar IgA'nın Lizozim ve komplemanla birlikte E.coli gibi bakterileri lizize uğrattığı, in vitro olarak da ağız streptokoklarının yanak epiteline yapışmasını engellediği gösterilmiştir(41,50).

Serum ve salgılarda IgA tipinin otoantikorları mevcuttur. denilebilir ki, mukoza yüzeyine yayılan enfeksiyon ajanları tüm dış salgılarda lokal bir immünite cevabını stimüle eder(41,50).

Bütün bu özellikler IgA'nın yerel antijenik stimülasyonlara karşı oluşan bir antikor olduğunun kanıtıdır(13,58).

Bütün salgılar immunoglobulin içeriklerine göre, internal ve eksternal olmak üzere iki gruba ayrılırlar. İnternal salgılarda IgG/IgA oranı 6/1'dir. Eksternal salgılarda IgA, hakim immunoglobulindir, total immunoglobulinlerin % 60-100'ünü oluşturur(2,14).

Günlük tükürük yapımı 70 kg ağırlığındaki normal bir kişide ortalama 1000-1500 cm³'ü bulur. IgA konsantrasyonu ortalama olarak % 5-15 mg kabul edilirse günde 50-150 mg arası IgA sentezi yapılıyor demektir. Bu da vücutta yapılan bütün IgA'nın % 5-10'unu oluşturur(2,14).

Normalde insan tükürüğünde IgG çok az miktarda bulunur. IgM, IgD ve IgE ise tükürükte radial immunodiffüzyon yöntemleri ile ölçülemeyecek kadar küçük konsantrasyondadır, bunlar ancak özel pıhtılaşma testleri ile tesbit edilebilirler(41).

Ağızda belirti veren, fakat etyolojisi ve patogenezi henüz kesinlik kazanmamış olan birçok hastalığın altında primer ya da sekonder olarak immun sistemin yer aldığı bir gerçektir.

VİTİLİGO

Sebebi henüz kesin olarak bilinmeyen bir deri hastalığıdır. Büyük bir ihtimalle nüfus kabiliyeti yüksek otosomal

dominant bir gen ile geçmektedir. Etyolojisinde toksik, enfeksiyöz, allerjik nedenler, bilhassa vejetatif sinir sistemi ve endokrin sistem bozuklukları aranmaktadır. Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, hipertroidizm gibi otoimmün hastalıklarla birlikte bulunabilir.

Güneş ışınlarına fazla maruz kalan bölgelerde küçük beyaz lekeler halinde başlar. Bu lekeler çevrelerine doğru gittikçe yayılarak büyürler. Lekelerin dışa doğru sınırları hep konveks bir manzara gösterir, çevreleri ekseriya hiperpigmentedir. Çok defa simetrik olarak bulunur. Vitiligoda ağız içi belirtilerine oldukça ender rastlanır(25,26,49,59).

PSORİASİS

Kronik bir deri hastalığıdır. Etyolojisi hakkında kesin bir bilgimiz yoktur. Hereditör veya allerjik bir nedene bağlanmak istenmektedir. Hastalığın irsi karaktere sahip olduğuna inananlara göre psoriasis, tesir kabiliyeti azalmış dominant bir gen ile geçmektedir.

Muhtelif mikroorganizmalar vasıtasıyla meydana geldiğini düşünenlerin yanında nörotrofik faktörleri, endokrin rahatsızlıkları, bedeni ve ruhi yorgunlukları ve stresi ön planda tutanlar da mevcuttur.

Psoriasisde deri lezyonları, başlangıçta ekseriya plaga benzer bir manzara arzeder ve hacimde tedrici bir artma

gösteren muhtelif küçük papüller ile karakterizedir. Grimsi-beyaz, sedefe benzer bir görünüşleri vardır. Hastalık yavaş bir gelişme gösterir ve bazen senelerce devam eder.

Psoriasis'de mukoza lezyonlarına oldukça az rastlanır. Çok defa deri lezyonlarından sonra ağızda görülür, fakat nadir durumlarda deri belirtilerinden önce ağızda ortaya çıktığı bilinmektedir. Psoriasisde ağız mukozası lezyonları keratinize odaklar ihtiva eder ve bu odaklar diffüz eritematöz bir karaktere sahiptir(25,26,51,60).

HERPES SİMPLKS

Genellikle herpes simpleks enfeksiyonları iki şekilde görülür. Primer ve Sekonder.

Hastalığın primer şekli genellikle 6 ay ile 6 yaşındaki çocuklarda meydana gelir. Evvelce Herpes Virüs ile hiç temas etmemiş olan büyüklerde de görülebilir.

Hastalık genel enfeksiyon belirtileri ile başlar, daha sonra ağız içinde ve dudaklar üzerinde yaygın vesiküler lezyonlar meydana gelir. Başlangıçta vesiküller 3-4 mm çapında etrafı kırmızı bir sınırla çevrili ağrılı lezyonlardır. Kısa bir müddet sonra vesiküller yırtılır, üzerlerinde psedomembran teşekkül eder. Dudak köşesinde ve yüzde meydana gelen vesiküller kabuklaşma eğilimi gösterirler. Hastalık 2 hafta içinde hiç bir iz bırakmadan iyileşir. Ancak virüs latent

olarak vücutta kalır. Virüsün organizmaya bu ilk girişinden sonra bir rezistans meydana gelmektedir. Bu nedenle primer herpes simplekste tekrarlama çok nadirdir. Ancak hastalık sekonder şekli ile tekrar meydana gelebilir.

Sekonder herpes simplekse daha fazla rastlanmaktadır. Ateşli hastalıklardan, ruhi ve bedeni yorgunluktan, şiddetli travmalardan, soğuk algınlığından sonra, aşırı korku ve heyecan gibi durumlarda, bazen de güneşin fazla etkisiyle organizmada latent olarak bulunan virüs patojenite kazanabilir.

Sekonder herpetik gingivo stomatit bir yanma hisse ile başlar ve birkaç saat içinde içi şeffaf bir sıvı ile dolu vesiküller oluşur. Ekseriya bu vesiküller deri-mukoza sınırında ve ağız içinde oluşurlar. Ağız içinde meydana gelen vesiküller kolayca yırtılırlar, üzerlerinde psedomembran teşekkül eder ve Aftöz lezyonlara benzer bir klinik görüntü verirler.

Hastalığın bu sekonder şeklinde vücutta bir bağışıklık mevcut olduğundan çok ağır bir klinik tablo meydana gelmez ve genellikle 7-10 gün içinde vesiküller hiç bir iz bırakmadan iyileşirler. Ancak residivler daima mümkündür(25,26,49).

AFTÖZ LEZYONLAR

Ağız mukozasının etyolojisi ve patogenezi belli olmayan kronik, ağrılı ve ülseratif bir hastalıdır.

Aftöz lezyonlar 2-5 mm çapında, tek veya çok sayıda, yuvarlak veya oval, kenarları kırmızı bir halka ile çevrili, adeta zımba ile delinmiş görünümde, üzerleri grimsi-sarı bir psedomembran ile örtülü ülser veya ülser grupları ile karakterizedir. Ülserler 7 ilâ 14 gün ağızda kalabilir ve iz bırakmadan geçerler. Tekrarlama oranı kişilerde farklılıklar gösterir(51,60).

Aftöz lezyonların etyolojisinde kalıtım faktörlerinin enfeksiyonun(22), travmanın(60), allerjinin(43), gerilim ve depresyonun(49,51), hormonal değişikliklerin(49) rol oynadığı bildirilmektedir.

Son zamanlarda araştırmacılar hastalıkta değişik hücre(31) ve hümorale(1,29,31) bağışıklık bozukluklarının rol oynadığını ifade etmektedirler. Antikora bağlı hücre ortamı sitotoksitenin çeşitli otoimmün hastalıklarda olduğu gibi tekrarlayan aftöz stomatiste de etkili olduğu ileri sürülmüştür(43,48).

BEHÇET SENDROMU

Nedeni ve patogenezi bilinmeyen Behçet Hastalığı, reküran ve çok sayıda organların tutulması ile karakterize kronik, sistemik bir hastalıktır.

Etyolojisinde genetik(18), immunolojik(42,44), alerjik ve viral(52) faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Hastalık muko-kutane-oküler semptomların yanısıra intestinal, artiküler, vasküler, ürogenital ve nörolojik tutulumlar gibi multipl semptomlar göstermektedir(44)(17-49).

Son zamanlarda Behçet Hastalığı konusundaki bilgiler oldukça ilerlemiş ve hastalığın tanısı belirli kriterlere dayandırılmıştır. Bunlar;

Major Semptomlar

1- Ağızda tekrarlayan aftöz ülserler: Vesikül veya püstül halinde başlayan ve daha sonra açılacak yuvarlak veya oval, etrafı kırmızı bir halka ile çevrili, zemini grimsi beyaz bir psedomembranla örtülü aftların büyüklükleri ilk haftada giderek artar, tek veya çok sayıda olabilirler, iyileşmeleri ise aylarca sürebilir. Fakat çoğu ortalama 10 gün içinde sikatris bırakmadan iyileşir. Aftlar sıklıkla tekrarlar ve tekrarlama hızı her vakada farklıdır(46,47)(32-59).

2- Deri Semptomları;

a) Eritema nodosuma benzer deri lezyonları; Bu tipik deri döküntüleri genellikle 10-15 günde iyileşir, fakat sık-

lıkla tekrarlar. Kaybolduktan sonra pigmentasyon kalabilir.

b) yüzeysel tromboflebit

c) Akneiform ve folikülite benzer lezyonlar(47)

d) Paterji testi (iğne reaksiyonu): Tanı konmasında gerekli bir testtir. Behçet hastalarının çoğunda deri nonspesifik uyarılara karşı reaksiyon gösterir. Steril bir iğne batırılmasından 24-48 saat sonra injeksiyon yerinde tüberkülin reaksiyonuna benzer eritem ve endürasyon görülür. Bu fenomen iğne reaksiyonu olarak adlandırılır ve vakaların % 60-70'inde pozitifdir(62).

3- Göz Semptomları: Hastalığın en önemli problemi göz lezyonlarıdır. Tipik semptomlardan biri ön üveit sonucu oluşan ve birkaç günde kaybolan hipopiyonlu iritistir. Göz tutulmalarının ileri dönemlerinde oluşan görme kaybı birincil olarak optik sinirin atrofisine, ikincil olarak da glakom ve katarakta bağlıdır. Göz tutulmasında başlangıçtan görme kaybına kadar geçen süre ortalama 5 yıldır(21-39).

4- Genital Ülserler: Ağrılı ülserler en çok skrotum ve vulvada görülür. Bazen perianal bölge ve vajinal mukozayı da tutabilir. Genital ülserler oral aftlara göre daha derindir(35).

Minör Semptomlar

1- Artiküler Semptomlar: Hastaların % 50-60'ında ağrı,

kızarıklık ve şişme ile karakterize eklem belirtileri görülmüştür. Genellikle büyük eklemler tutulur, asimetrik ve tekrarlayıcıdır(44,57,64).

2- Sindirim Yolu Semptomları: Bu belirtiler bazen ciddi problemlere neden olur. Hastaların % 50'sinde kusma, karın ağrısı, diyare, meteorizm ve konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar vardır(53,54).

3- Epididimit: Erkek hastaların % 4.5-5'inde görülür(52).

4- kalp-damar tutulmaları: kardit ve damar lezyonları meydana gelebilir. Kan damarlarının tıkanması, anevrizma önemlidir(33).

5- Santral sinir sistemi tutulması: Meningomyelit, meningoensefalit, kafa sinirleri felci, demans görülebilir.

Behçet sendromunda bu semptomlar her zaman ve birarada bulunmayabilir.

Brody ve ark. (1969), tekrarlayan aftöz lezyonları olan 13 hastadan histolojik bulgular, virüs izolasyonu, immunofloresans ve serum immunoglobulin düzeylerini saptamak için örnekler alarak hastalığın klinik seyri ile elde edilen bulgular arasında bir ilişki kurmak amacı ile yaptıkları araştırmada; emosyon, travma, hormonal değişiklikler, allerji ve diyetin etiyolojik faktör olarak rol oynamadığını, herpes

virüsünün izole edilemediğini bildirmişlerdir.

Pozitif IgA immunofloransı, serum immunoglobulinlerindeki değişiklikler, mast hücreleri ve lenfositlerin bulunmasının bu hastalıkta immunolojik bir komponenti varlığını düşündürdüğünü ileri sürmüşlerdir(8).

Lehner (1969), yaptığı bir araştırmada, tekrarlayan oral ülserasyonları bulunan 70 hastada, liken planuslu 20 hastada ve 30 kişilik kontrol grubunda serum ve tükürükte immunoglobulin tayini yapmış, salgısal IgA konsantrasyonunda kontrol grubu ile hastalık grupları arasında çok az fark bulunduğunu, sadece herpes enfeksiyonlarında düşük IgA değerleri tespit ettiğini bildirmiş ve tekrarlayan oral ülserasyonların serum ve tükürükteki immunoglobulin eksikliği ile ilişkili olmadığını ileri sürmüştür(30).

Bennet ve ark. (1982), tütün kullanmayan normal sağlıklı kişilerde, tütün kullananlarda ve ağızlarında küçük aftöz lezyonları bulunan 12 hastada tükürükteki IgA düzeylerini araştırmışlar, devamlı ve çok miktarda tütün kullananlarda tütünün yanma ürünlerinin immunosüpressif etkisine bağlı olarak Tükürük IgA konsantrasyonunun azaldığını, küçük aftöz lezyonları bulunan hastalarda tükürük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir(4).

Lundström (1985), bazı oral liken planus hastalarında görülen tükürük bezi değişikliklerinin, immun sistem ile ilgi-

li diğerk bir hastalık olan Sjögren sendromundakilere benzediğini öne sürmüştür(37).

Lindström ve ark. (1968), periodontal hastalıklarda tükürükteki IgA düzeylerini incelemişler ve periodontal hastalığı olan kişilerde normal kişilere oranla total tükürük IgA düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir(34).

Lindström ve Folke aynı konuda 1973 yılında yaptıkları bir başka araştırmada, periodontal şikayetleri olan 19 hastada ve 12 kişiden oluşan kontrol grubunda tükürük IgA düzeylerini incelemişler ve periodontal hastalığı olanların tükürük IgA düzeylerinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir(35).

Chandler ve ark. (1970), stimüle edilmemiş parotis tükürüğündeki sekresyon hızı ve IgA konsantrasyonu ile periodontal hastalık derecesi arasındaki ilgiyi, ayrıca yaş, seks ve sigara içimiyle parotis IgA konsantrasyonu ve sekresyon hızının ilişkisini tesbit etmek amacıyla geniş kapsamlı bir araştırma yapmışlar sonuçta bunların birbirinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir(11).

Brandtzaeg ve ark. (1970), periodontal hastalıklı kişilerde total tükürük IgA konsantrasyonunun sağlıklı kişilerden yüksek olduğunu bildirmişler ve IgA artışının yalnızca dişeti oluğu sıvısındaki 7S IgA'ya bağlı olmadığını, daha çok tükürükteki 11S IgA sekresyonunun artmasına bağlı olduğunu

ileri sürmüşlerdir(6).

Mendel ve ark. (1973), orofaringeal ve bronkopulmoner kanseri olan hastalarda total tükürük örneklerinde immunoglobulinleri incelemişler ve salgısal IgA değerlerinin yüksek olduğunu bulmuşlardır(38).

Brown ve ark. (1974), total tükürük IgA düzeylerinin oral kanserin klinik iyileşmesi ile normale döndüğünü, fakat hastalık tekrarlırsa yeniden arttığını, oysa orofarinks kanseri nedeni ile tedavi edilmiş veya edilmemiş bütün hastalarda serum IgA düzeyinin yüksek kaldığını göstermiştir(10).

Brown ve ark. (1975), 20 oral kanserli hastada ve aynı yaşlarda 18 kişilik kontrol grubunda total tükürük, parotis ve submandibuler tükürük örneklerinde ve serumda IgA düzeylerini araştırmışlar, kanserli hastaların serum ve total tükürük örneklerinde IgA düzeylerinin kontrol grubundakilerden anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar, oral kanserli hastalardan alınan parotis ve submandibuler tükürük örneklerinde IgA düzeyinde artış bulamamışlar ve yükselmiş total tükürük IgA düzeylerinin büyük oranda serum IgA'sının hasar görmüş epitelden sızmasına bağlanabileceğini bildirmişlerdir(10). Tümöre özgü bir antijenin subklinik değişime uğramış dokuda sürekli olarak yapılması ve böylece bir immunoglobulin cevabı açığa çıkarır(5). Serum IgA artışının oral kanserli hastalarda yükselmiş tükürük IgA'sı ile korelasyon göstermesi gerekmez(12).

Larsen ve ark. (1978), herpes simpleks virüs stomatitiden muzdarip olanlarda immün parametrelerin gelişimini izlemek için gingivostomatitisi olan, 1-15 yaşları arasındaki 17 çocukta herpes simpleks virüsüne karşı gelişen hümmoral bağışıklığı kompleman fiksasyon testi ve antikora bağımlı hümmresel sitotoksite testi ile, hümmresel immunitiyi de herpes simpleks virüs tip 1 antijeni ve phytohemagglutinin ile yapılan blast transformasyonu incelemesi ile araştırmışlar ve herpes stomatitisi olan hastaların hepsinde immün parametrelerde bir artış görüldüğünü bildirmişlerdir(27).

Ben-Aryeh ve ark. (1984), psikoaktif ilaç kullanan 78 hastada ve 49 sağılıklı kişide tükrüğün yapısını ve akış hızını araştırmışlar ve sağılıklı kişilere oranla psikiyatrik hastalarda tükrük akış hızının anlamlı olarak azaldığını, tükrük IgA konsantrasyonlarının önemli derecede arttığını tesbit etmişlerdir. Bu artışın sadece tükrük akış hızının azalmasına bağılı olmadığını, araştırmada saptanan tükrük IgA artışının düşük akış hızı nedeniyle oluşandan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir(3).

Dillon ve Minehoff (1985), kişilerin emosyonel durumları ile immün sistem arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir(15).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızı İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı ve Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Kliniklerine ağızlarındaki rahatsızlıklarının tedavisi için başvuran 53 hasta ve yakın çevremizden temin ettiğimiz gönüllü 20 sağlıklı kişide yaptık.

Hastalarımızı 6 Grup altında topladık:

1. Grup: Yaşları 23-60 arasında değişen, immun sistemi etkileyecek bir rahatsızlığı bulunmayan 10'u erkek, 10'u kadından oluşan 20 sağlıklı kişiden,

2. Grup: Ağızlarında aftöz lezyonları bulunan, yapılan tetkikler sonunda Behçet Sendromu teşhisi konulan, yaşları 22-49 arasında değişen, 5'i erkek, 7'si kadın 12 hastadan,

3. Grup: Yaşları 23-50 arasında değişen, ağızında aftöz lezyonları bulunan, yapılan tetkikler sonunda Behçet Sendromu olmadığı tesbit edilen, 5'i erkek, 5'i kadın 10 hastadan,

4. Grup: Vitiligo teşhisi konulan ve ağızlarında vitiligo bulgularına rastlanan, yaşları 21-60 arasında değişen, 5'i erkek, 5'i kadın, 10 hastadan,

5. Grup: Psoriasis teşhisi konulan ve ağızlarında psoriasis lezyonları bulunan, yaşları 22-65 arasında değişen, 7'si erkek, 4'ü kadın 11 hastadan,

6. Grup: Yapılan tetkikler sonunda ağızlarında mevcut olan lezyonlara herpes simpleks teşhisi konulan, yaşları 20-40 arasında değişen, 5'i erkek, 5'i kadın, 10 hastadan oluşmuştur.

Hastalarımız ilk defa müracaat eden ve henüz hiç bir tedavi uygulanmayan hastalar arasından seçilmiştir.

Hastalara dişlerini fırçalattırıp önce % 0.1 lik permanganatlı su ve daha sonra permanganat artığı kalmaması için normal musluk suyu ile ağızları çalkalattırılarak, 20 dakika içinde cam şişelere miks tükürük örnekleri alındı.

Tükürük örneklerinin sabah 9-12 saatleri arasında ve herhangi bir uyarılma yapılmadan alındı.

Alınan tükürük örneklerinde, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji Laboratuvarında Radial Immunodiffüzyon yöntemi ile IgA tayini yapıldı.

IgA Tayin Yöntemi

Tükrükteki IgA düzeylerini tayin etmek için Behring Firması tarafından düşük konsantrasyonda IgA kantitatif tayini için hazırlanan LC - Partigen IgA Radial Immunodiffüzyon Plakları kullanıldı.

Alınan tükrük örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edildi. Şekilli elementler ayrıldıktan sonra üstte kalan tükrük örneğinden Hamilton şiringası ile 20 l. alınıp plaklarda bulunan standart büyüklükteki kuyucuklara konuldu.

Plaklar 48 saat oda ısısında nemli bir kutu içinde bekletildi ve oluşan presipitasyon halkalarının çapı özel büyüteçli bir lup.yardıımı ile mm cinsinden okundu.

Ölçülen çaplara karşılık olarak standart konsantrasyonlar ile bir grafik hazırlandı. Bu amaçla yine firma tarafından sağlanan Standart Human Serum, 1/25, 1/50, 1/100 oranlarında üç kez sulandırıldı ve bilinen yöntemlerle plakalara ekim yapıldı. 48 saat sonra oluşan presipitasyon halkaları okundu. Bulunan üç presipitasyon değerleri ile standart grafik çizildi. Referans doğrusu mm cinsinden bulduğumuz tükrük IgA değerlerini mg/dl'ye çevirmek için kullanıldı(19-61).

Araştırmamızdan elde edilen bulgular istatistik değerlendirmeye tabi tutulmuş ve tablolar, grafikler halinde sunulmuştur.

İstatistik değerlendirmede Student-t Testi kullanılmıştır(63).

$$t = \frac{|m_1 - m_2|}{\sqrt{\frac{S^2}{n_1} + \frac{S^2}{n_2}}}$$

$$S^2 = \frac{\Sigma(x - m_1)^2 + \Sigma(x - m_2)^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

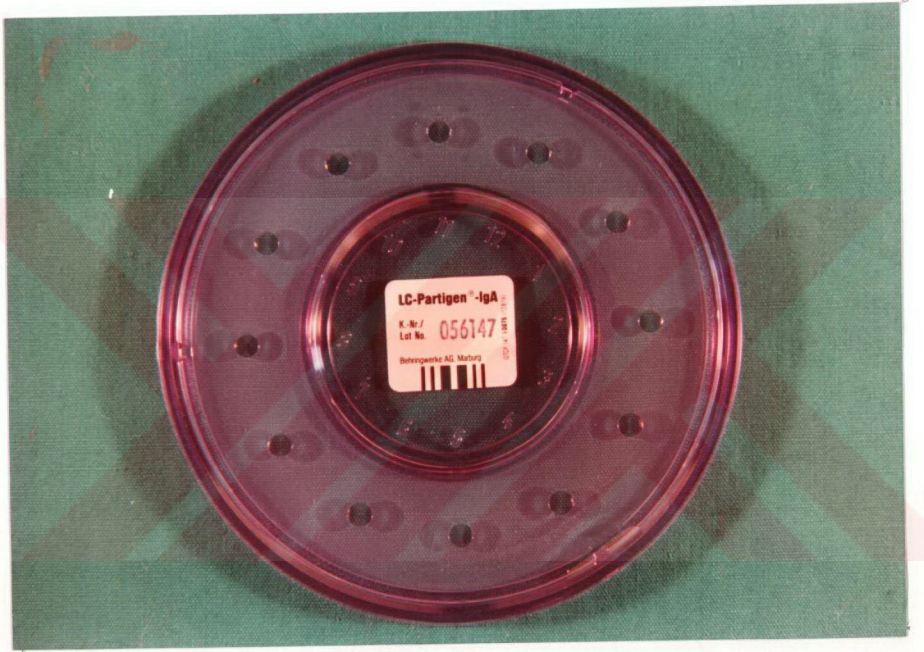
S^2 = toplanmış varyans

m_1 = 1. grubun ortalaması

m_2 = 2. grubun ortalaması

n_1 = 1. grubun ortalaması

n_2 = 2. grubun birim sayısı



RESİM 1

LC-Partigen IgA Radial Immunodiffüzyon Plagi

B U L G U L A R

Ağızda farklı lezyonlar şeklinde belirtiler veren Behçet Sendromu, Aftöz Stomatitis, Vitiligo, Psoriasis, Herpes Simpleks gibi hastalıklarda ve sağlıklı kişilerde tükürük IgA değerlerini saptamak ve mukayese etmek amacı ile yaptığımız bu araştırmada aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Tablo 1'de kontrol grubu ve değişik hastalık gruplarında tükürük IgA düzeylerinin aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları verilmektedir.

Görüldüğü gibi bütün hastalık gruplarında Tükürük IgA değerleri ortalamaları kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Hastalık grupları içinde en yüksek ortalamalar Vitiligo, Behçet Sendromu ve Psoriasis'li hastalarda tesbit edilmiştir. Bunları sırası ile Herpes Simpleks ve Aftöz Stomatitis'li hastalar ilişkin değerler takip etmektedir.

Tablo 2'de değişik hastalık gruplarında belirlenen Tükürük IgA ortalamalarının kontrol grubuna oranla değişiklik gösterip göstermediğini anlamak amacı ile yapılan istatistik analizin sonuçları verilmektedir.

TABLO 1

Kontrol Grubu ve Değişik Hastalık Gruplarında Tükürük IgA Değerlerine İlişkin Ortalama ve Standart Sapmaların Dağılımı

	mg/dl	± SD
KONTROL GRUBU	5.83	1.86
BEHÇET SENDROMU	11.50	2.84
AFTÖZ STOMATİTİS	7.93	1.07
VİTİLİGO	12.38	1.62
PSORİASİS	11.14	2.05
HERPES SİMPEKS	8.23	1.47

TABLO 2

Kontrol Grubu ve Değişik Hastalık Gruplarının Tükürük IgA Düzeylerinin İstatistik Analizi

	mg/dl	P
KONTROL GRUBU BEHÇET SENDROMU	5.83	P<0.001**
	11.50	
KONTROL GRUBU AFTÖZ STOMATİTİS	5.83	0.001<P<0.01*
	7.93	
KONTROL GRUBU VİTİLİGO	5.83	P<0.001**
	12.38	
KONTROL GRUBU PSORİASİS	5.83	P<0.001**
	11.14	
KONTROL GRUBU HERPES SİMPEKS	5.83	0.001<P<0.01*
	8.23	

* = ileri derecede anlamlı

** = çok ileri derecede anlamlı

TABLO 3

Behçet Sendrom'lu Hastaların Tükürük IgA Düzeylerinin Diğer Hastalık Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırılması

	mg/dl	P
BEHÇET SENDROMU AFTÖZ STOMATİTİS	11.50	0.001<P<0.01*
	7.93	
BEHÇET SENDROMU VİTİLİGO	11.50	0.30<P<0.05***
	12.38	
BEHÇET SENDROMU PSORİASİS	11.50	0.50<P<0.90***
	11.14	
BEHÇET SENDROMU HERPES SİMPEKS	11.50	0.001 P 0.01*
	8.23	

* = ileri derecede anlamlı
*** = anlamlı bulunamadı.

TABLO 4

Aftöz Stomatitis'li Hastaların Tükürük IgA Düzeylerinin Diğer Hastalık Grupları ile İstatistiksel Karşılaştırılması

	mg/dl	P
AFTÖZ STOMATİTİS VİTİLİGO	7.93	P<0.001**
	12.38	
AFTÖZ STOMATİTİS PSORİASİS	7.93	P<0.001**
	11.14	
AFTÖZ STOMATİTİS HERPES SİMPEKS	7.93	0.50<P<0.90***
	8.23	

** = çok ileri derecede anlamlı
*** = anlamlı bulunamadı.

TABLO 5

Değişik Hastalık Gruplarına İlişkin IgA Düzeylerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

	mg/dl	P
VİTİLİGO PSORİASİS	12.38	0.10<P<0.20***
	11.14	
VİTİLİGO HERPES SİMPEKS	12.38	P<0.001**
	8.23	
PSORİASİS HERPES SİMPEKS	11.14	0.001<P<0.01*
	8.23	

* = ileri derecede anlamlı
** = çok ileri derecede anlamlı
*** = anlamlı bulunamadı.

Vitiligo ve Herpes Simpleks'li hastaların tükrük IgA değerleri karşılaştırıldığında ise Vitiligo'lu hastalar lehine çok ileri derecede anlamlı yükselme görülmektedir (Tablo 5).

Psoriasis ve Herpes Simpleks'li hastalarda tükrük IgA değerleri karşılaştırıldığında, Psoriasis'li hastalarda ileri derecede anlamlılık düzeyinde yükselme tesbit edilmiştir (Tablo 5).

Çeşitli hastalık gruplarında ve kontrol grubundaki hastaların tükrük IgA değerlerinin dağılımı ve birbirleri ile karşılaştırılması grafiklerhalinde verilmiştir (Şekil 1,2,3, 4,5,6,7).

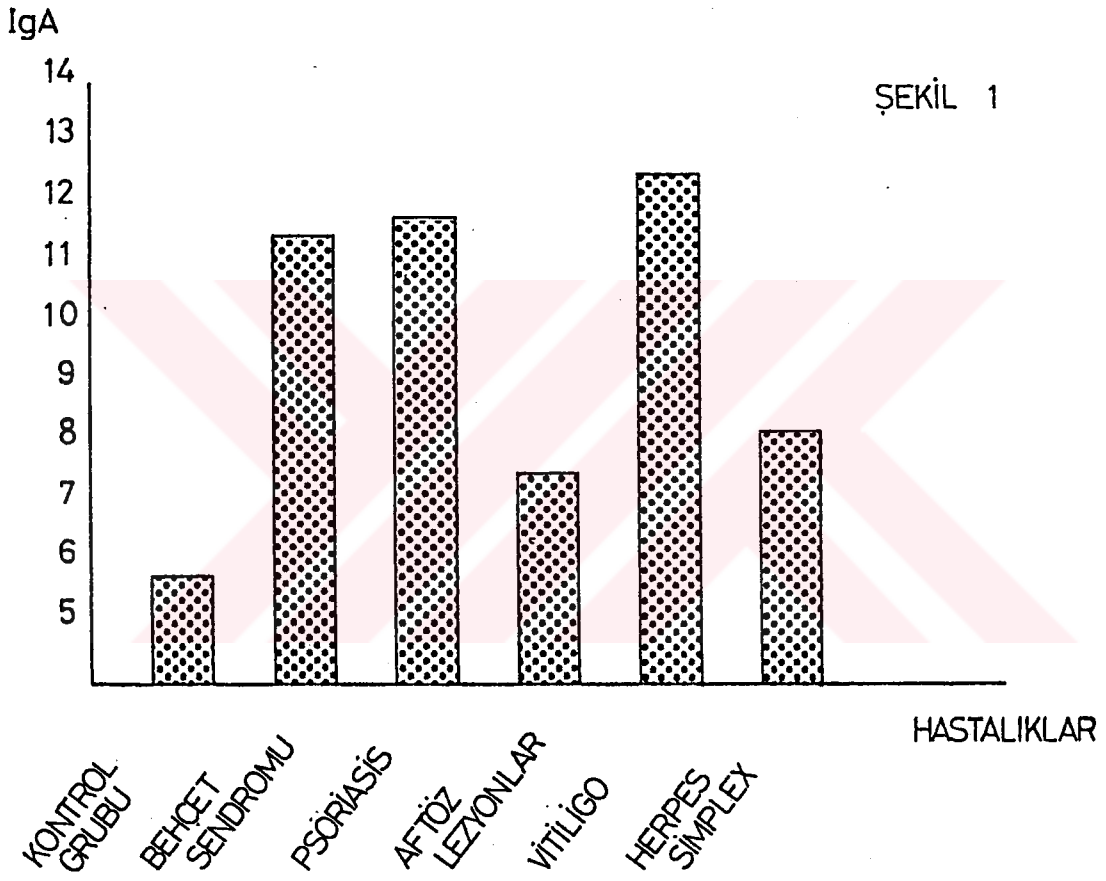
Sonuçlar incelendiğinde Behçet Sendromu, Vitiligo ve Psoriasis'li hastaların Tükürük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla çok ileri derecede anlamlı düzeyde, Aftöz Stomatitis ve Herpes Simpleks'i olan hastalarda ise kontrol grubuna oranla ileri derecede anlamlı düzeyde artış olduğu görülmektedir.

Tablo 3 incelendiğinde, Behçet Sendrom'u olan hastaların IgA değerlerinin Aftöz Stomatitis'li ve Herpes Simpleks'li hastalara oranla ileri derecede anlamlılık düzeyinde yüksek olduğu görülmektedir. Oysa Behçet Sendrom'u olan hastaların tükürük IgA değerlerinin Vitiligo ve Psoriasisli olan hastalarla anlamlı bir fark göstermediği yani benzer düzeylerde olduğu belirlenmiştir.

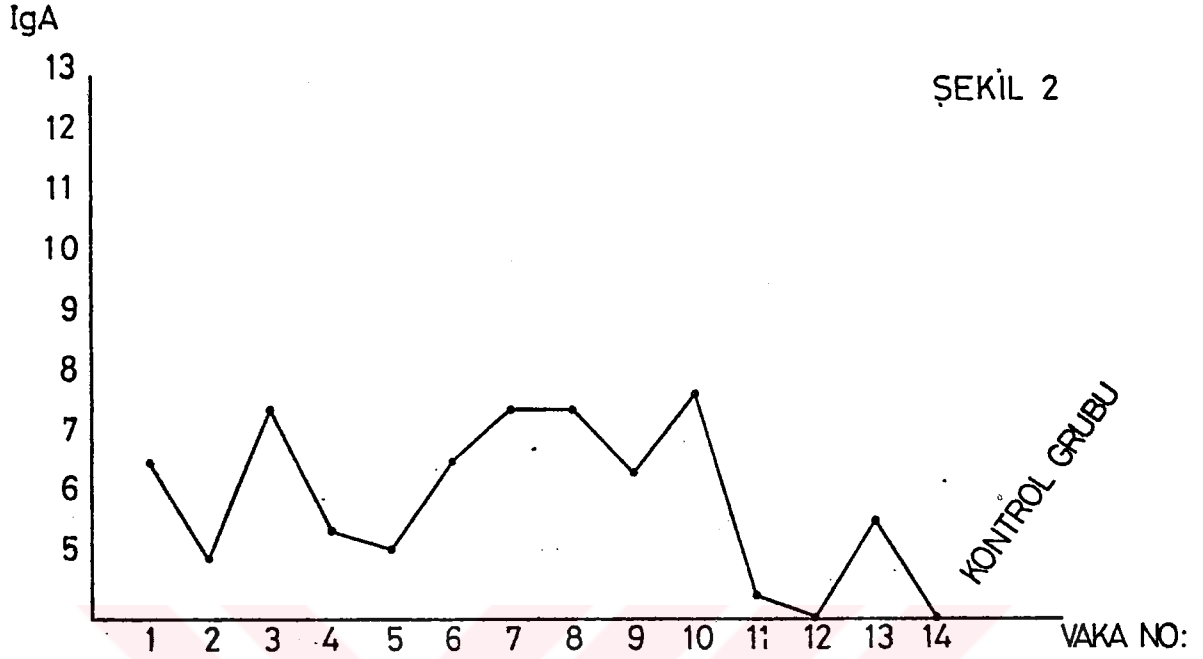
Aftöz Stomatitisli hastaların tükürük IgA değerlerinin kontrol grubuna oranla daha yüksek olmasına karşın (Tablo 3), Vitiligo ve Psoriasis'li hastaların tükürük IgA değerlerine oranla ileri derecede anlamlı düzeyde düşük olduğu Tablo 'de görülmektedir.

Aftöz Stomatitis'li hastalarla Herpes Simpleks'li hastaların tükürük IgA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı, bu düzeylerin birbirine benzer olduğu yine Tablo 4'de yer almaktadır.

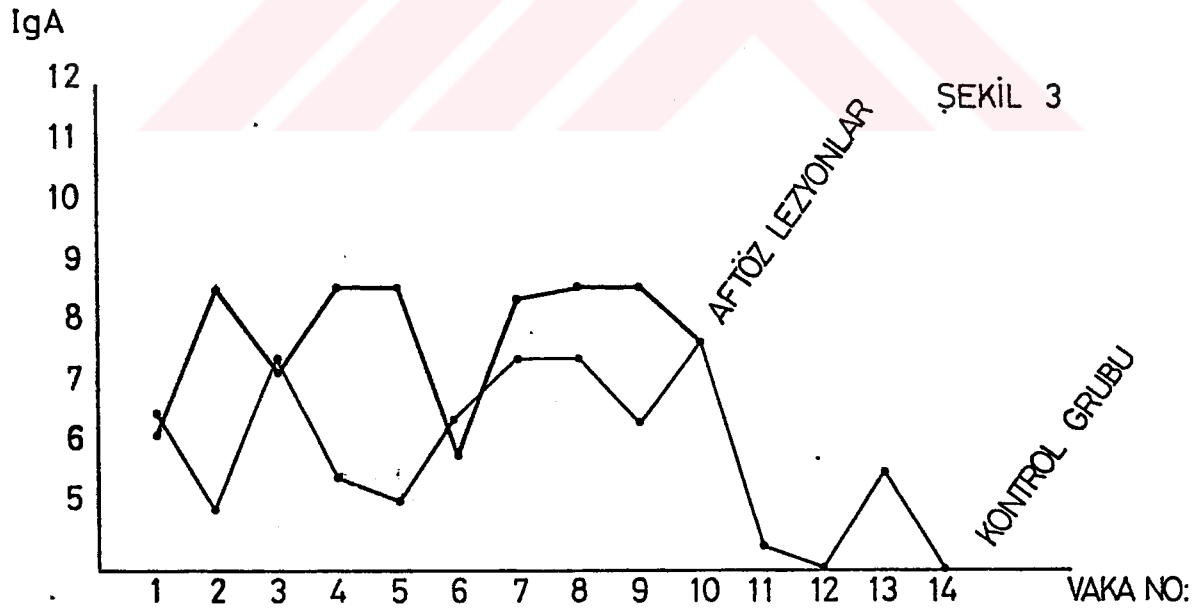
Vitiligo ve Psoriasis'li hastaların tükürük IgA değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 5).



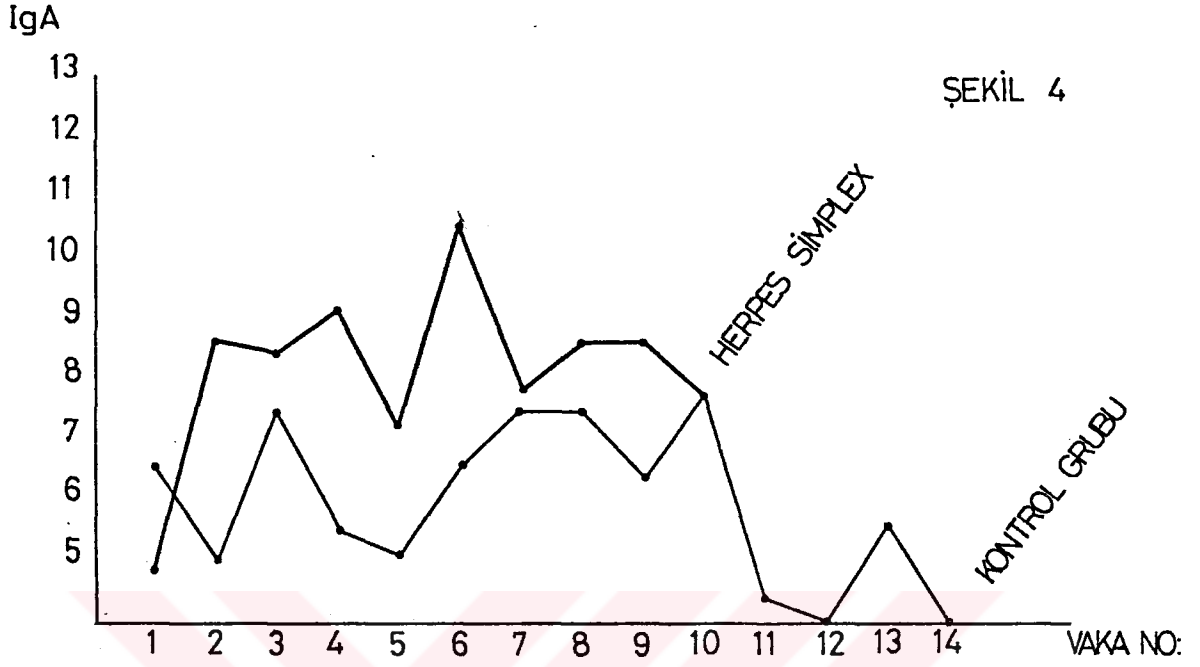
TÜM ARAŞTIRMA GRUPLARINDA TÜKRÜK
IgA DÜZEYİ ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI



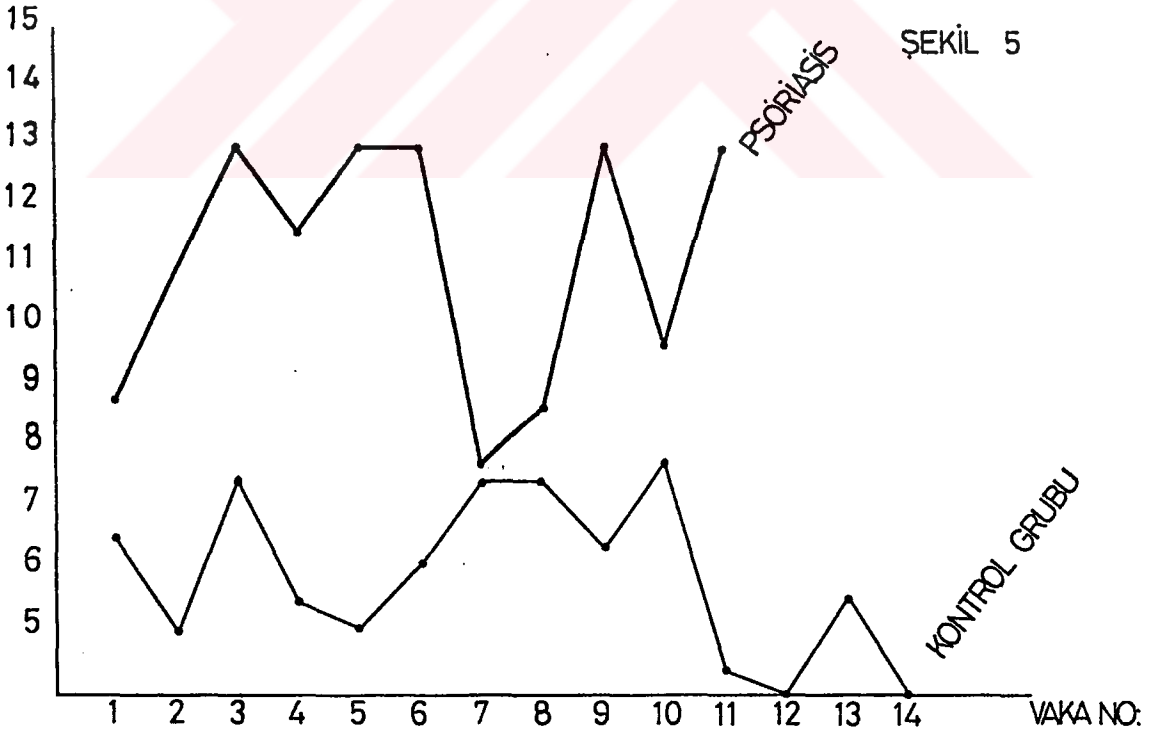
KONTROL GRUBUNDA TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI



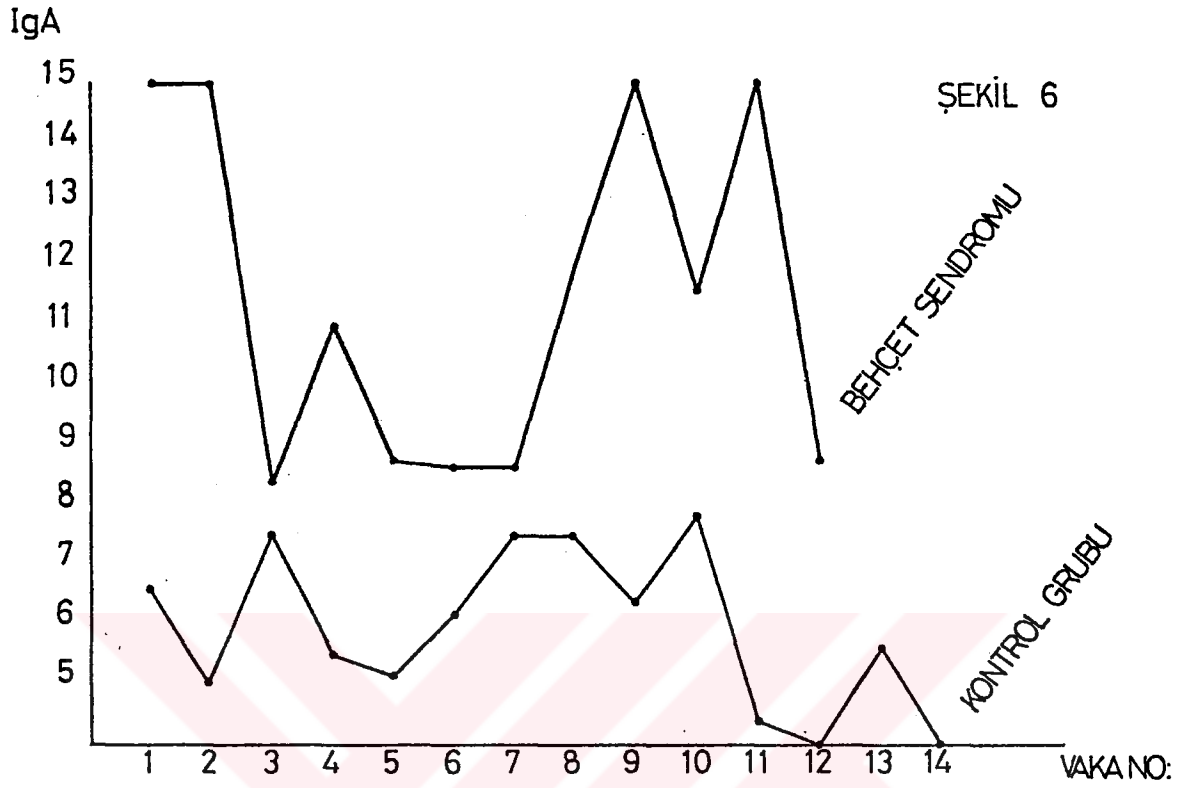
AFTÖZ LEZYONLARDA TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI ve KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI



HERPES SİMPEKS GRUBUNDA TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI ve KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

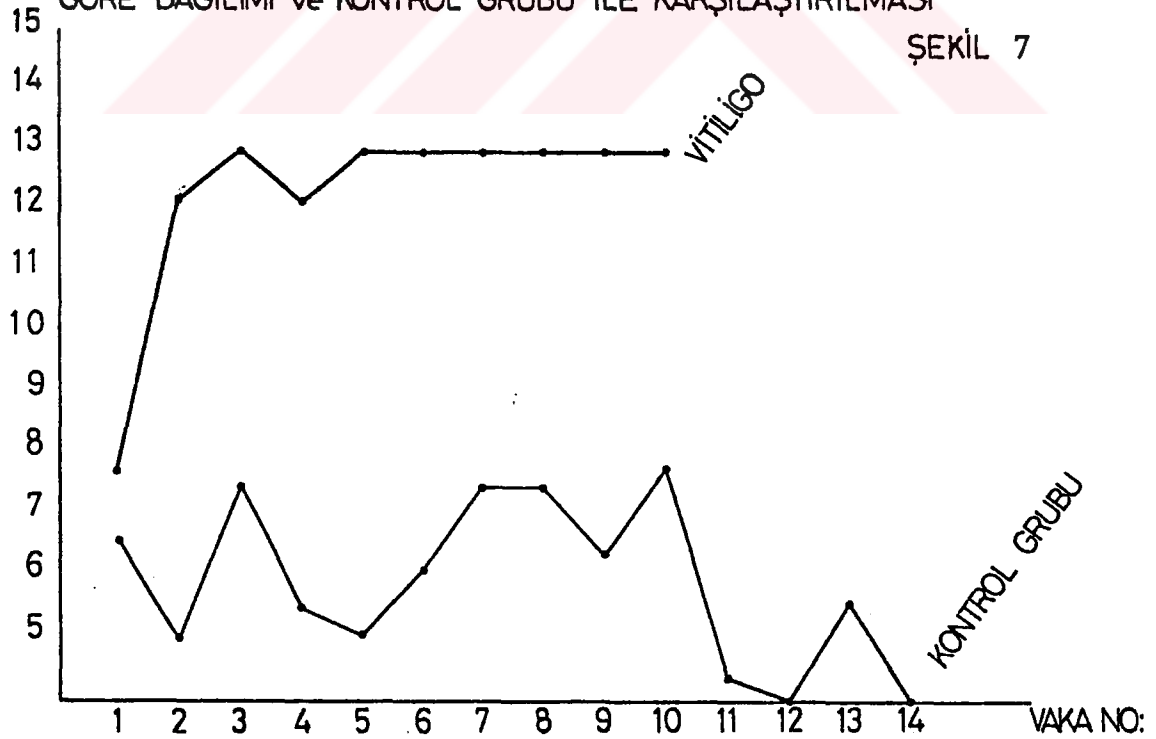


PSÖRİAZİS GRUBU TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI ve KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI



ŞEKİL 7

BEHÇET SENDROMU GRUBUNDA TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI ve KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI



VİTİLİGO GRUBUNDA TÜKRÜK IgA DÜZEYLERİNİN VAKALARA GÖRE DAĞILIMI ve KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

T A R T I Ő M A

Ağız boşluğunun sağlığı ve buradaki çeşitli hastalık olayları açısından immün yanıtların rolü oldukça önemlidir.

Tükrük oral mukozanın serbest yüzeylerinde etkili olurken, kan da daha derin kısımlarda etkilidir. Bu nedenle mikroorganizmaların herhangi bir enfeksiyon oluşturabilmeleri için her iki ortamdaki defans reaksiyonlarını da yenmeleri gerekmektedir(28).

Antikorlar antijenle sadece dişeti ve ağız mukozasında değil, aynı zamanda tükrükte de reaksiyona girebilirler(28).

Miks tükrük söz konusu olduğunda başlıca immunoglobulin IgA'dır. Bu nedenle IgA tipi antikorlar tükrük direnç faktörleri olarak özel bir önem taşımaktadırlar(23).

IgA, esas itibariyle mukoza sekresyonlarınının majör immunoglobulinidir ve bu nedenle sekresyonla örtülü dış yüzeylerde organizmanın lokal immün savunmasından sorumludur(14,16,24).

Sekretuar IgA'nın asıl etkinliği çok muhtemelen mikro-organizmaların mukoza hücrelerine bağlanmalarını ve dolayısıyla onların dış yüzeylerde kolonizasyonlarını veya epitel hücrelerini enfekte etmelerini önlemek suretiyle olmaktadır(24).

Günlük tükürük yapımı 70 kg ağırlığındaki normal bir kişide ortalama 1000-1500 cm³'ü bulur. IgA konsantrasyonu ortalama olarak % 5-15 mg kabul edilirse günde 50-150 mg arası IgA sentezi yapılıyor demektir(2,14).

Biz de araştırmamızda sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda tükürük IgA değerleri ortalamasını 5.83 mg/dl olarak tesbit ettik.

Antikorlar bakteriyel toksinleri nötrleştirebilir, enzimleri inhibe edebilir ve bakterileri fagositoz olayına karşı duyarlı hale getirebilirler. Tüm antikor aktivitesi immunoglobulinlerdedir ve çeşitli ağız hastalıkları arasında önemli ölçüde farklar vardır(28).

Yaptığımız araştırmada tüm hastalık gruplarında tükürük IgA değerlerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu saptadık.

Kontrol grubunda 5.83 mg/dl bulunan tükürük IgA ortalamasının;

Behçet Sendromu grubunda 11.50 mg/dl

Aftöz Stomatitis grubunda 7.93 mg/dl

Vitiligo grubunda	12.38 mg/dl
Psoriasis grubunda	11.14 mg/dl
Herpes Simpleks grubunda	8.23 mg/dl

olduğunu tesbit ettik.

Aynı zamanda hastalık gruplarında tükrük IgA değerlerinin birbirinden çok farklı olduğunu belirledik.

Tükrük IgA değerlerinde en yüksek ortalamanın Vitiligo, Behçet Sendromu ve Psoriasis grubunda olduğunu, bunları sırası ile Herpes Simpleks ve Aftöz Stomatitis grubunun takip ettiğini tesbit ettik.

Vitiligo ve Psoriasis'in etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekle beraber her iki hastalığın da herediter bir karaktere sahip olduğu ve otosomal dominant bir gen ile geçtiği ileri sürülmektedir(25,51). Ayrıca bu hastalıkların etyolojisinde nöro-vegetatif sinir sistemi bozukluklarını ve stresi ön planda tutan araştırmacılar mevcuttur(25,26,51,60).

Ben-aryeh ve arkadaşları, psikoaktif ilaç kullanan hastalarda ve sağlıklı kişilerde tükrüğün yapısını ve akış hızını araştırmışlar ve sağlıklı kişilere oranla psikiyatrik hastalarda tükrük akış hızının anlamlı olarak azaldığını, tükrük IgA konsantrasyonunun önemli derecede arttığını tesbit etmişlerdir. Bu artışın sadece tükrük akış hızının azalmasına bağlı olmadığını, araştırmada saptanan tükrük IgA artışının düşük akış hızı nedeni ile oluşandan daha yüksek olduğunu

bildirmişlerdir(3).

Dillon ve Minehoff, kişilerin emosyonel durumları ile immun sistem arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir(15).

Vitiligo ve Psoriasisli hastalarda Tükruk IgA değerlerindeki artış stres ve nöro-psişik nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Larsen ve arkadaşları, Herpes simpleks Virüs stomatitinden muzdarip olanlarda immun parametrelerin gelişimini izlemek için gingivo-stomatitisi olan 1-15 yaşları arasındaki 17 çocukta Herpes Simpleks virüsüne karşı gelişen hümmoral bağışıklığı kompleman fiksasyon testi ve antikora bağımlı hücre sel sitotoksite testi ile, hücre sel immüneyi de Herpes Simpleks Virüs tip 1 antijeni ve phytohemagglutinin ile yapılan blast transformasyonu incelemesi ile araştırmışlar ve herpes stomatitisi olan hastaların hepsinde immun parametrelerde bir artış görüldüğünü bildirmişlerdir(27).

Biz de araştırmamızda Herpes Simpleks'li hastalarda tükruk IgA değerlerinde artış bulunduğunu ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu artışın ileri derecede anlamlı olduğunu saptadık.

Antikora bağı hücre ortamlı sitotaksitenin çeşitli otoimmun hastalıklarda olduğu gibi tekrarlayan aftöz stomatitiste de etkili olduğu ileri sürülmektedir(43,48).

Tekrarlayan oral lezyonlarda histopatolojik bulgular nonspesifik olduğu halde erken lezyonlarda bulunan çok sayıda lenfositler ve mast hücreleri, gecikmiş hipersensivite veya immunolojik cevabı akla getirmektedir(31). Ayrıca ülser kenarına bağlı IgA bulunması ve yüksek doz kortikosteroidlerle yapılan terapötik denemelerde görülen gerilemeler oral lezyonların belki de genetik olarak belirlenmiş immunolojik bir anomalinin belirtisi olduğunu düşündürmektedir(29).

Bennet ve arkadaşları, tütün kullanmayan sağlıklı kişilerde tütün kullananlarda ve ağızlarında küçük aftöz lezyonları bulunan 12 hastada tükürükteki IgA düzeylerini araştırmışlar, devamlı ve çok miktarda tütün kullananlarda tütünün yanma ürünlerinin immunosupressif etkisine bağlı olarak tükürük IgA konsantrasyonunun azaldığını, küçük aftöz lezyonları bulunan hastalarda tükürük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir(4).

Lehner, yaptığı bir araştırmada tekrarlayan oral ülserleri bulunan 70 hastada ve 30 kişilik kontrol grubunda serum ve tükürükte immunoglobulin tayini yapmış, salgısal IgA konsantrasyonunda kontrol grubu ile hastalık grubu arasında çok az fark bulunduğunu, tekrarlayan oral ülserasyonların serum ve tükürükteki immunoglobulin eksikliği ile ilişkili olmadığını ileri sürmüştür(30).

Brody ve arkadaşları, tekrarlayan oral lezyonları olan 13 hastadan histolojik bulgular, virüs izolasyonu, immuno-

floresans ve serum immunoglobulin düzeylerini saptamak için örnekler alarak hastalığın klinik seyri ile elde edilen bulgular arasında bir ilişki kurmak amacı ile yaptıkları araştırmada; emosyon, travma, hormonal değişiklikler, allerji ve diyetin etyolojik faktör olarak rol oynamadığını, herpes virüsünün izole edilemediğini bildirmişlerdir.

Pozitif IgA immunofloransı, serum immunoglobulinlerindeki değişiklikler, mast hücreleri ve lenfoitlerin bulunmasının bu hastalıkta immunolojik bir komponentin varlığını düşündürdüğünü ileri sürmüştür(8).

Son zamanlarda araştırmacılar tekrarlayan oral lezyonların oluşmasında değişik hücre(31) ve hümeoral(1,29,31) bağışıklık bozukluklarının rol oynadığını ifade etmektedirler.

Biz de araştırmamızda Aftöz Lezyon'lu hastalarda tükürük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla artış bulunduğunu, ancak bu artışın diğer hastalık gruplarındaki kadar yüksek düzeyde olmadığını belirledik.

Behçet hastalığının etyolojisinde otoimmün bir mekanizmanın rol oynadığı ileri sürülen hipotezler arasındadır(32).

Behçet Sendromunun temel fizyopatolojisinde hastalığın immün komplekslerin yolaçtığı bir immün kompleks vaskülit olduğu görüşü giderek artan bir önem kazanmaktadır(31).

Hastalıkta immün kompleksler içine giren veya bu komplekslerin gelişimine yol açan antijenin ne olduğu henüz belirlenememiştir. Ancak antikor açısından çalışmalarını sürdüren Oshima ve arkadaşları, serumda buldukları antikorların dudak mukozası epiteline karşı oluştuğuna dikkati çekmişlerdir(44).

İmmunolojik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda oral mukoza hücrelerine karşı otoantikoların varlığı, oral mukoza hücrelerine karşı lenfositlerin sitotoksik etki gösterdikleri, serumda immün kompleks düzeylerinin arttığı ve immün kompleks düzeylerindeki artışın hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(31).

4 ileri Behçet hastasının tükürüklerinde IgA'nın serbest ve bağlı sekretuar komponentlerinin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir(42).

Salgılanan IgA kişinin mukoza membran seviyesinde korunmasını sağladığından önemlidir. Bu bulgu ağız boşluğunda bulunan bir antijenik maddenin bozuk IgA bağlanması nedeni ile mukozayı geçici özellik kazanması ve bunun sonucu antikor yapımını stimüle etmesi ile hastalığın bir immün kompleks hastalığı olduğu teorisini kuvvetlendirmektedir.

Çalışmamızda Behçet Sendromlu hastalarda tükürük IgA düzeylerinin çok yüksek olduğunu tesbit ettik.

Ağızda aynı klinik görüntüyü veren, aynı tip lezyonlarla karakterize olan Aftöz Lezyonlar ile Behçet Sendromu arasında tükürük IgA düzeylerinde saptadığımız ileri derecede anlamlı fark, bu iki hastalığın farklı antijenler tarafından meydana getirildiği izlenimini vermektedir.



SONUÇ

Etyolojisi ve patogenezi henüz kesinlik kazanmamış olan ve ağızda farklı lezyonlar şeklinde belirtiler veren Behçet Sendromu, Aftöz Lezyonlar, Vitiligo, Psoriasis, Herpes Simpleks gibi hastalıklarda ve sağlıklı kişilerde tükürük IgA değerlerini saptamak ve mukayese etmek amacı ile yaptığımız araştırmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Tüm hastalık gruplarında tükürük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde artış olduğu tesbit edilmiştir.

2- Tükürük IgA değerlerinde en fazla artışın Vitiligo'da olduğu, bunu sırası ile Behçet Sendromu, Psoriasis, Herpes Simpleks ve Aftöz Lezyonların takip ettiği gözlenmiştir.

3- Behçet Sendrom'lu hastaların tükürük IgA değerlerinin Aftöz Lezyonlu ve Herpes Simpleks'li hastalara oranla ileri derecede anlamlı düzeyde yüksek olduğu, Psoriasis'li ve Vitiligo'lu hastalarla anlamlı bir fark göstermediği, yani benzer düzeylerde olduğu belirlenmiştir.

4- Aftöz Lezyonlu hastaların tükürük IgA değerlerinin kontrol grubuna oranla yüksek olmasına karşın, Vitiligo'lu ve Psoriasis'li hastalara oranla ileri derecede anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır.

5- Aftöz Lezyonlu hastalarla Herpes Simpleks'li hastaların tükürük IgA düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı ve birbirine benzer düzeyde olduğu tesbit edilmiştir.

6- Vitiligo ve Psoriasis'li hastaların tükürük IgA değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

7- Vitiligo ve Herpes Simpleks'li hastaların tükürük IgA değerleri karşılaştırıldığında Vitiligo'lu hastalar lehine ileri derecede anlamlı yükselme saptanmıştır.

8- Psoriasis ve Herpes Simpleks'li hastalarda tükürük IgA değerleri karşılaştırıldığında Psoriasis'li hastalarda ileri derecede anlamlılık düzeyinde yükselme tesbit edilmiştir.

Saptadığımız tükürük IgA düzeylerindeki farklı yükselmeler, araştırmamızda incelenen hastalıkların değişik anti-jenlerle lokal immun sistemi stimüle ederek, konağın savunma sistemini harekete geçirdiği fikrini kuvvetlendirmektedir.

Ö Z E T

Etyolojisi ve patogenezi henüz kesinlik kazanmamış olan çeşitli ağız hastalıklarında tükrük IgA düzeylerinde meydana gelebilecek değişiklikleri incelemek amacıyla yaptığımız bu araştırmada 12 Behçet Sendrom'lu, 10 Aftöz Lezyon'lu, 10 Vitiligo'lu, 11 Psoriasis'li, 10 Herpes Simpleks'li hasta ve Kontrol Grubu olarak 20 sağlıklı kişi materyalimizi teşkil etmiştir.

Hastalarımız kliniğimize ilk defa müracaat eden ve henüz hiç bir tedavi uygulanmayan hastalar arasından seçilmiştir.

Hastalık gruplarından ve kontrol grubundan miks tükrük örnekleri alınıp immunodiffüzyon yöntemi ile IgA tayini yapılmıştır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular istatistiksel değerlendirilmeye tabi tutulmuştur.

Tüm hastalık gruplarında tükrük IgA değerlerinde kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde artış olduğu tesbit edilmiştir.

Tükrük IgA değerlerinde en fazla artışın Vitiligo'da olduğu, bunu sırası ile Behçet Sendromu, Psoriasis, Herpes Simpleks ve Aftöz lezyoların takip ettiği gözlenmiştir.

Saptadığımız tükrük IgA düzeylerindeki farklı yükselmeler, araştırmamızda incelenen hastalıkların değişik anti-jenlerle lokal immun sistemi stimüle ederek, konağın savunma sistemini harekete geçirdiği fikrini kuvvetlendirmektedir.



S U M M A R Y

In this study elevation of saliva IgA levels of the mouth diseases, whose etiology and pathogenesis has not been yet absolutely proed was investiated.

12 Behçet's syndrome, 10 apthous lesion, 10 Vitiligo, 11 Psoriasis and 10 Herpes Simplex patients and 20 healthy controls formed the material of this research.

The patients selected for this study have not been treated before.

Mixed saliva specimens were collected from both patients and with immuno-diffusion technique the IgA levels investigated.

The data are statistically evaluated.

In all disease groups, saliva IgA values has shown a consistent marked elevation as compared with the control group.

The highest value is obtained in Vitiligo and then Behçet's syndrome, Psoriasis, Herpes Simplex finally apthous lesions.

These different salivary IgA level changes in various diseases reinforces the idea of, antigen reactions stimulate the local immun system, by starting action the defense mechanisms of patients.



K A Y N A K L A R

- 1- Addy, M., Dolby, A.D.: Aphthous ulceration: The antinuclear factor. J.Dent.Res., 51:1594, 1972.
- 2- Arda, M.O İmmunoloji, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara, Cilt-1, 1985.
- 3- Ben-Aryeh, H., Laor, R., Szargel, R., Gutman, D., Naon, H., Pascal, M. and Hefetz, A.: Saliva for monitoring of patient with primary affective disorders. Isr.J.Med.Sci., 20:197-201, 1984.
- 4- Bennet, R., Reade, P.C.: Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, tobacco smokers and patients with minor aphthous ulceration. Oral Surg., 53:461-465, 1982.
- 5- Bloom, E.T., Fahey, J.L., Peterson, G., Geering, M., Bernhard, M., Trempe, G.: Anti tumor activity in human serum: Antibodies detecting blood group A - like antigen on the surface of tumor cells in culture. Int.J.Cancer, 12:21-32, 1973.

- 6- Brantzaeg,P., Fijellander,I., Gjeruldsen,S.T.: Human secretory immunoglobulins - 1: Salivary secretions from individuals with normal or low levels of serum immunoglobulins. Scand.J.Haematol.Suppl., 12:1-83, 1970.
- 7- Brandtzaeg,P.: Immunology of inflammatory periodontal lesions. Internat.Dent.J., 23:438, 1973.
- 8- Brody,H., Silverman,S.: Studies on recurrent oral aphthae. Oral Surg., 27:27-34, 1969.
- 9- Brown,A.M., Lally, E.T., Arm,R.: Serum and salivary of oral cancer patients. J.Dent.Res. 53, Preprinted abstracts. Internat.Assoc. for Dent.Res. 52nd General Meeting. Abstract 518.
- 10- Brown,A.M., Lally,E.T. and Frankel,A.: IgA and IgG content of the saliva and serum of oral cancer patients. Arch. Oral Biol., 20:395-398, 1975.
- 11- Chandler,D.C., Silverman,M.S., Lundblad,R.L. and McFall, W.T.: Human parotid IgA and periodontal disease. Arch. Oral Biol., 19:733-735, 1974.
- 12- Claman,H.N., Merrill,D.A., Hartley,T.F.: Salivary immunoglobulins: Normal adult values and dissociation between serum and salivary levels. J.Allergy, 40:151-157, 1967.

- 13- Crawford,J.M., Taubman,M.A., Smith,D.J.: Minor salivary glands as a major source of secretory immunoglobulins A in the human oral cavity. Science, 90:1206, 1975.
- 14- Çetin,E.T.: İmmunoloji. İst.Tıp Fak. Vakfı, I. Baskı, Fatih Gençlik Vakfı İşletmesi, İstanbul, 1981.
- 15- dillon,K., Minehoff,B.: Positive emotional states and enchancement of the immun system. Int.j.Psychiatry in Med., 15:13-18, 1985.
- 16- Dilşen,N.: Temel ve Klinik İmmünoloji. Sanal Matbaacılık, istanbul, 1981.
- 17- Domonkos,A.N.: Andrew's Diseases of the skin. 6th Ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1971.
- 18- DüNDAR,S.: Ailevi Behçet Sendromu olguları (İkizlerde Behçet Sendromu). GATA Bülteni, 21:287, 1979.
- 19- Glasner,H. and Wenig,C.: Klin.Wschr., 51:806, 1973.
- 20- Gülmezoğlu,E.: Bağışıklığın Temelleri. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Sevinç Matbaası, Ankara, 1983.
- 21- Gürler,A.: 250 Behçet olgusunda klinik bulgular. Lepra Mecmuası, 11:144, 1980.
- 22- Hooks,J.J.O possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behçet's syndrome. J.Oral Pathol., 7:353, 1978.

- 23- Jenkins,G.N.: The physiology and biochemistry of the mouth. fourth Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1978.
- 24- Kılıçturgay,K.: İmmunolojiye Giriş. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara, 1987.
- 25- Konukman,E.: Ağız Hastalıkları. duran Ofset Matbaacılık, İstanbul, 1978.
- 26- Konukman,E.: Ağız Hastalıklarında Teşhis - Oral Diağnoz. Denk Ajans, Ankara, 1986.
- 27- Larsen,A.M., Black,F.T.: Cellular and humoral immune responses to Herpes simplex Virus during and after Primary Gingivostomatitis. infection and Immunity, 22:445-457, 1978.
- 28- Lavelle,C.L.B.: applied physiology of the mouth. Wright Bristol, London, 1975.
- 29- Lehner,T.: Recurrent aphthous ulceration and autoimmunity. Lancet, 2:1154, 1964.
- 30- Lehner,T.: Immunoglobulin estimation of blood and saliva in human recurrent oral ulceratio. Arch.Oral Biol., 14: 351-364, 1969.
- 31- Lehner,T.O Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. Oral Surg., 33:80, 1972.

- 32- Lehner, T.: Progress report - Oral ulceration and Behçet's Syndrome. Gut., 18:491, 1977.
- 33- Levis, P.D.: Behçet's disease and carditis. Br.Med.J., 1:1026, 1964.
- 34- Lindstrom, F.D., Folke, L.E.A.: Salivary IgA in periodontal disease. Int.Assoc. for Dent.Res. 45th General Meeting, Abstract 410, 1968.
- 35- Lindstrom, F.D., Folke, L.E.A.: Salivary IgA in Periodontal Disease. Acta Odont.Scand., 31:31-34, 1973.
- 36- Lipchütz, B.: Über eine eigenartige Geschwüresform des weiblichen Genitales (Ulcus vulva acutum). Arch.Dermatol. Syphilol., 114:363, 1963.
- 37- Lundström, I.M.C.: Serum immunoglobulins and autoantibodies in patients with oral lichen planus. Int.J.Oral Surg. 14:259-268, 1985.
- 38- Mandel, M.A., Dvorak, R., DeLosse, J.: Salivary immunoglobulins in patients with oropharyngeal and bronchopulmonary carcinoma. Cancer, 31:1408-1413, 1973.
- 39- Michelson, J.B., Chiari, F.V.: Behçet's disease. Survey Opht., 26:190, 1982.
- 40- Miller, M.F., Garfunkel, A.A., Ram, C., Ship, I.I.: Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. Oral Surg., 43:886, 1977.

- 41- Nicolas,R., Nicolas,J.P., Jacquart,G., Westphal,A.: Immunoglobulines Salivaries IgA et carie dentaire. Rev.Odontostomatol., 7:101, 1978.
- 42- O'Duffy,J.D., Carney,J.A., Deodhar,S.O Behçet's disease: Report of 10 cases 3 with new manifestations. Ann.Int. Med., 75:561, 1971.
- 43- Oppenheim,J.J., Francis,T.C.: The role of delayed hypersensitivity in immunological processes and its relationship to aphthous stomatitis. J.Periodontol., 41:205, 1970.
- 44- Oshima,Y., Shimizu,T., Yokohari,R.: Clinical studies on Behçet's Syndrome. Ann.Rheum.Dis., 22:36, 1963.
- 45- Öneş,Ü.: Salgısal İmmunoglobulinler ve yerel immünite. İmmünoloji, Işık Matbaası, İstanbul, 1975.
- 46- Pindborg,J.J.: Disorders of oral cavity and lips. Textbook of Dermatology. 2nd Ed. Blackwell Sci.Pub., Oxford, 1975.
- 47- Reynold,C.O Behçet's disease. Intern.J.Dermatol., 23:25, 1984.
- 48- Rogers,R.S., Sams,W.M., Shorter,R.G.: Lymphocytotoxicity in recurrent aphthous stomatitis. Arch.Dermatol., 109: 361, 1974.
- 49- Scopp,I.W.: oral Medicine - A clinical approach with basic science correlation. Second Ed., C.V. Mosby Comp., Saint Louis, 1973.

- 50- Serre,A., Benfredj,G., Levy,D.: Les immunoglobulines A salivaries. Revue d'Immunologie, 36:47, 1972.
- 51- Shafer,W.G., Hine,M.K., Levy,B.M.: A Textbook of Oral Pathology. Second Ed., W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 1969.
- 52- Shimizu,T., Matsumura,N.: Clinical features and etiology of Behçet's syndrome. Jap.J.Clin.Med., 26:2, 1968.
- 53- Shimizu,T., Ogino,T.O Clinico pathological studies on the intestinal lesions in Behçet's disease with special reference to entero-Behçet's syndrome. Stomach and Intestinal., 10:1593, 1975.
- 54- Shimizu,T., Saito,Y.: Behçet's Syndrome. Clinical Science, 7:451, 1979.
- 55- South,M.A., Cooper,M.d., Wollheim,F.A., Hong,R., Good,A.: The IgA System, Study of Transport and Immunochemistry of IgA in the Saliva. J.Exp.Med., 123:615, 1966.
- 56- Stiehm,E.R., Fundenberg,H.H.: Serum levels of immunoglobulins in health and diseases: A survey. Pediatrics, 37:715, 1966.
- 57- Strachan,R.W., Wigzell,F.W.: Polyarthritits in Behçet's muhtiple symptom complex. Ann.Rheum.dis., 22:26, 1963.

- 58- Strober,W., Blaese,R.M., Waldmann,T.A.: The origin of salivary IgA. J.Lab.Clin.Med., 75:856, 1970.
- 59- Tat,a.L.: Ağız Mukozası ve Çevre Derisi Hastalıkları. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1974.
- 60- tiecke,R.w.: oral Pathology. McGraw-Hill Book Comp., New York, Toronto, Sydney, London, 1965.
- 61- Tietz,N.W.: Textbook of Clinical Chemistry. W.B. Saunders Comp., Philadelphia, 1986.
- 62- Tüzün,Y., Yazıcı,H.: The usefulness of the nonspecific hyperactivity (the patergy test) in Behçet's disease in turkey. Acta.Dermatovener, 59:77, 1979.
- 63- Velicangil,S.: Biyoloji, Tıp ve Eczacılık bilimlerinde istatistik metodları. 2. Baskı, Formül Matbaası, İstanbul, 1979.
- 64- Zizic,T.M., Stevens,M.B.: The arthropathy of Behçet's disease. Johns Hopkins Med.J., 136:243, 1975.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1954 yılında Balıkesir'de doğdum. Annem öğretmen Zübeyde Tanyeri, Babam Emekli Pilot Hayrettin Tanyeri'dir. İlk-Orta Tahsilimi tamamlayarak, 1973'de İstanbul Üniversitesi Dişhekimliğine girdim. 1978 yılında mezun oldum. 1982 yılında Doktora öğrencisi olarak Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalına girdim. Meslektaşım Sengül Tanyeri ile evli, bir çocuk babasıyım.