

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORAL DİAGNOZ VE RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİSLİ HASTALARDA TÜKÜRÜK
ANTIOKSİDAN SEVİYELERİ**

Arş. Gör. Dt. Fatma ÇAĞLAYAN

**Tez Yöneticisi
Prof.Dr. A. Berhan YILMAZ**

**Doktora Tezi
ERZURUM – 2008**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
BULGULAR.....	47
TARTIŞMA.....	56
SONUÇ.....	70
KAYNAKLAR.....	71

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasında yardım ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca doktora eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimleriyle desteklerini hep sürdüren değerli hocalarım Prof. Dr. Abubekir HARORLI ve Prof. Dr. O. Murat BİLGE'ye şükranlarımı sunarım. Biyokimyasal analizler sırasındaki destekleri için Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ ve Harran Üniversitesi Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi Prof. Dr. Özcan EREL'e, istatistiksel analizlerdeki katkılarından dolayı bölümümüz öğretim üyesi Doç. Dr. H. Murat AKGÜL'e ve tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca bu süreçteki manevi destekleri ve anlayışları için aileme ve eşime de teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dünyada en sık görülen oral ülseratif hastalıklardan birisi olan Rekürrent Aftöz Stomatitisin (RAS) yapılan birçok araştırmaya rağmen kesin etiyojisi bulunamamıştır. Serbest radikal formasyonunu tetikleyerek organizmanın oksidan/antioksidan dengesini bozan travma, mikrobiyal faktörler, yiyecekler, ilaç reaksiyonları, immun bozukluklar, hormonal dengesizlik, sigara gibi predispozan faktörlerin ve ailesel eğilimin RAS'ın etiyojisinde de rol aldığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda incelediğimiz tükürük, antioksidan kapasitesi ile serbest radikallere karşı ilk savunma basamağıdır. Tükürükteki major antioksidan molekül Ürik asittir (ÜA). Glutasyon peroksidaz (GPx) tükürükte bulunan bir antioksidan enzim olup hidrojen peroksitin (H_2O_2) detoksifikasyonundan sorumludur. Total Antioksidan Kapasitesi (TAK), organizmanın toplam antioksidan durumunu göstermesi açısından önemlidir. Bu tez çalışmasının amacı RAS hastalarında tükürük TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktivitesinin tespit edilmesi ve bu parametrelerin RAS ile herhangi bir ilişkileri olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmamızda 50 RAS hastası ve 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 75 bireyden uyarılmamış tükürük numuneleri toplandı. Numunelerde TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktivitesi tayin edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grubunun tükürük TAK ve ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). RAS hastalarının tükürüklerinde GPx aktivitesi kontrol grubundan daha düşük ($p<0.05$) bulundu. Ayrıca RAS hastalarının tükürüklerinde TAK ve ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).

ÜA, tükürükteki major antioksidan molekül olduğu için TAK ile ÜA arasındaki bu korelasyon beklenen bir sonuçtur. RAS hastalarında GPx aktivitesinin düşük oluşu ortamda mukoza için toksik bir bileşik olan H_2O_2 miktarının fazla olduğunu düşündürmektedir.

ABSTRACT

Despite plenty of research, the exact etiology for Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS), one of the most common oral ulcerative diseases, still remains unclear. Predisposing factors such as trauma, microbial factors, food, drug reactions, immune disorders, hormonal imbalance and smoking, all of which trigger free radical formation and upset the oxidant/antioxidant balance of an organism, as well as familial tendency, are believed to be involved in the etiology of RAS.

With its antioxidant capacity, saliva, the subject of our study, is the first step of the defensive mechanism against free radicals. The major antioxidant molecule in saliva is uric acid (UA). An antioxidant enzyme found in saliva, glutathione peroxidase (GPx) is responsible for the detoxification of hydrogen peroxide (H₂O₂). Total Antioxidant Capacity (TAC) is important in that it indicates the total antioxidant status of an organism. The aim of the present thesis is to determine the salivary TAC, UA levels, and GPx activity in patients with RAS and to investigate the possible relations of these parameters to RAS.

For our study, unstimulated saliva samples were obtained from a total of 75 individuals: 50 patients with RAS and 25 healthy individuals who formed the control group. The TAC, UA levels and GPx activity were determined for the samples. The results were statistically compared.

No statistically significant difference was found between the patient and control groups with regard to their salivary TAC and UA levels ($p > 0.05$). GPx activity was lower in the saliva of the patients with RAS when compared to the control group ($p < 0.05$). Furthermore, a statistically significant correlation was detected between the TAC and UA levels of the patients with RAS ($p < 0.05$).

Since UA is the major antioxidant molecule in saliva, this correlation between TAC and UA is an expected result. Low GPx activity in RAS patients suggests that a high amount of environmental H₂O₂, which is a toxic compound for mucosa.

KISALTMALAR

ABTS: 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-tiazolin-6-sulfonik asid)

GPx: Glutasyon peroksidaz

GSSG: Okside glutasyon

GSH: Redükte glutasyon

GR: Glutasyon redüktaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HeRAS: Herpetiform Rekürrent Aftöz Stomatitis

MaRAS: Major Rekürrent Aftöz Stomatitis

MiRAS: Minör Rekürrent Aftöz Stomatitis

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat

RAS: Rekürrent Aftöz Stomatitis

SOD: Süperoksit dismutaz

SOR: Serbest oksijen radikalleri

TAK: Total antioksidan kapasite

ÜA: Ürik asit

1.GİRİŞ VE AMAÇ

RAS, genel populasyonun %5-25'ini etkileyen en sık görülen oral ülseratif hastalıklardan birisidir.¹⁻⁵ Belirli toplumlarda prevalansının %50'ye kadar ulaştığını gösteren çalışmalar vardır.^{2,3} Hastalığın ortaya çıkışı genelde çocukluk veya genç erişkinlikte olur ve yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde bir azalma eğilimiyle birlikte hayat boyu devam eder.⁶ Stanley 1972'de hastalığı minör, majör ve herpetiform olarak 3 tipe ayırmıştır.¹ Minör aftlar tüm aftöz lezyonların %75-85'ini, majör aftlar tüm aftöz lezyonların %10-15'ini, herpetiform aftlar ise tüm aftöz lezyonların %5-10'unu oluştururlar.^{1,2,6}

Yapılan birçok araştırmaya rağmen RAS'ın kesin bir etiyojisi bulunamamıştır. Muhtemelen, birçok predispozan faktör ve immunolojik temelle birlikte etiyojisi multifaktöryeldir. RAS'ın etiyojisini ve tetikleyen faktörleri daha iyi anlamaya ihtiyaç vardır. Hastalığın etiyojisiyle ilişkili olduğu düşünülen travma, mikrobial faktörler, yiyecekler, ilaç reaksiyonları, immun bozukluklar, hormonal dengesizlik ve sigara gibi faktörler direkt veya indirekt olarak organizmanın oksidan/antioksidan dengesiyle ilişkilidir ve serbest radikal formasyonunu tetikleyebilir.

Serbest radikaller bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir.^{7,8,9} Bu tip maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı stabil değildir ve oldukça reaktiftirler.^{7,10} Ultraviyole ışık, radyasyon, enfeksiyon, enflamasyon, ilaçlar ve daha birçok etken ile oluşabilen serbest radikaller savunma sistemi kapasitesini aştığı zaman ya da antioksidan savunma sisteminde bir bozulma meydana geldiğinde hücreyi ve organizmayı etkileyen patolojik bir süreç başlar. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller serbest oksijen radikalleridir (SOR). SOR'un hücre içi konsantrasyonları fizyolojik değerleri aştığında oksidatif stres

oluşur. Aerobik canlılarda SOR'un zararlı etkilerini önlemek amacıyla antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir.

Son zamanlarda serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğin çeşitli oral patolojilerin gelişmesinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Tükürük, serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif strese karşı ilk savunma basamağıdır. Bu nedenle tükürüğün antioksidan kapasitesi artan bir ilgi görmektedir.

Bu tez çalışmasının amacı, RAS'lı hastalarda ve kontrol grubunda, tükürük total antioksidan kapasitesinin, tükürüğün antioksidan kapasitesinin %75-85'ini oluşturan ürik asit (ÜA)⁹⁻¹⁴ seviyesinin ve H₂O₂'in detoksifikasyonundan sorumlu anahtar enzim olan glutatyon peroksidaz (GPx)^{7,11,15,16} aktivitesinin tespit edilip karşılaştırılması ve tükürükteki antioksidan sistemlerin RAS üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİS

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.² RAS, etiyojisi bilinmeyen, oral mukozanın ağrılı, rekurrent, tek veya multiple ülserasyonlarıyla karakterize enflamatuvar bir durumdur.¹ RAS, en sık görülen¹⁷ non-enfeksiyöz ve non-travmatik⁴ oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisi olup genel popülasyonun yaklaşık % 5-25’ini etkiler.¹⁻⁵ Prevalansının belirli toplumlarda % 50’ye ulaştığı rapor edilmiştir.^{2,3} Prevalansı sosyoekonomik seviyesi yüksek olan gruplarda ve kadınlarda biraz daha yüksektir.^{2,5} Hastalık genellikle hayatın 2. dekatında ilk olarak ortaya çıkar¹, prevalansı ise 3. veya 4. dekatta pik yapar.¹⁸ Yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde bir azalma görülür.⁶

Tipik RAS lezyonları kendi kendine sınırlanmış yuvarlak veya oval ağrılı sığ ülserlerdir. Ülserler nekrotik bir merkezden oluşur ve pseudomembranla kaplıdır. Kenarları hafif kalkıktır, yüzeysel bir vaskülit ve lamina proprianın yüzeysel tabakalarında lokalize extravase eritrosit odaklarını gösteren eritematöz bir haleyle çevrilidir.²

2.1.1. RAS’ın Sınıflandırılması

Stanley 1972’de hastalığı minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfa ayırmıştır.¹ RAS hastalarında genellikle hastalığın sadece bir tipi bulunur. Bazen iki tip bir arada bulunabilir veya klinik görünümde zamanla bir değişme olabilir.

2.1.1.1. Minör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MiRAS)

Mikulicz aftı olarak da bilinir. Adını onu ilk defa 1898’de tanımlamış olan Johan von Mikulicz-Radecki’den alır.² MiRAS, RAS’ın en sık görülen tipidir, tüm aftöz

lezyonların %75-85'ini oluşturur.^{1,2,6} Yuvarlak veya oval, 5–10 mm çapında, grimsi beyaz bir pseudomembranla kaplı, ince eritematöz bir haleyle çevrili küçük sığ ülserlerdir (Şekil 2.1). Genellikle nonkeratinize hareketli mukoza bölgelerinde görülür. En sık görüldüğü bölgeler labial mukoza, bukkal mukoza, dilin ventral yüzü veya kenarlarıdır. Nadir olarak da diş eti, damak ve dilin dorsumunda görülebilirler.¹⁹ Lezyonlar 10–14 gün içerisinde, skar bırakmadan kendiliğinden iyileşme eğilimindedirler. Tablo 2 ve 3 te MiRAS teşhisinde kullanılan kriterler özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Minör Rekürrent aftöz stomatitis.

Tablo 2.1. MiRAS teşhisinde kullanılan majör kriterler. ¹

Majör kriterler	Tanım
1. Dış görünüm	Grimsi sarı bir tabana oturmuş düzenli kenarlı eritematöz haleyle çevrili, çapları 5–10 mm çapında tek veya multiple yuvarlak/oval ülserler.
2.Rekürrens	Son 3 yılda senede en az 3 rekürrens (lezyonlar farklı bölgelerde olmak şartıyla)
3.Mekanik hiperaljezi	Lezyonlar ağrılıdır ve ağrı lezyon bölgesinin hareket ettirilmesiyle alevlenir.
4.Lezyonun iyileşmesi	Tedavi yapılsın veya yapılmıyın lezyonlar skar bırakmadan kendiliğinden iyileşir.

Tablo 2.2. MiRAS teşhisinde kullanılan minör kriterler. ¹

Minör kriterler	Tanım
1.Aile hikâyesi	RAS ile ilgili pozitif aile hikâyesi
2.Başlangıç yaşı	İlk RAS atağı genelde hayatın 2. dekatında başlar
3.Ülserlerin lokalizasyonu	Non-keratinize oral mokozaada oluşur
4.Lezyonların süresi	Ülserlerin iyileşme süresi birkaç gün ile iki hafta arasında sürer
5.Rekürrens	Düzensiz
6.Histolojik inceleme	Non spesifik enflamasyon gösterir
7. Alevlendiren faktörler	Ataklar hormonal değişiklikler, belli ilaç ve yiyecekler, araya giren enfeksiyonlar, stres ve lokal travma ile tetiklenir
8. Hematinik yetmezlikler	Ferritin, folik asit, demir, vitamin B ve çinko yetmezlikleri görülebilir
9.Sigaranın negatif etkisi	RAS hastaları genelde sigara içmeyen kişilerdir veya ülserler sigarayı bıraktıktan sonra başlar
10.Glukokortikosteroidlerle tedavi	Lokal veya sistemik steroidlerle tedaviye pozitif cevap

2.1.1.2. Majör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MaRAS)

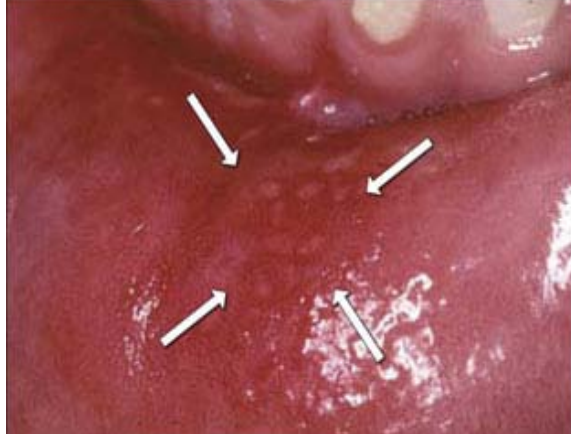
Majör aftöz ülserler '*peradenitis mukoza nekrotika rekürrens*' (PMNR) olarak da bilinir.¹⁻³ RAS'ın bu tipi için kullanılan diğer bir terim de Sutton hastalığıdır. Çünkü ilk defa 1911'de Sutton bu hastalığı PMNR olarak tanımlamıştır.^{2,3} MaRAS, tüm aftöz lezyonların yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve genelde puberteden sonra başlar.^{1,2,6} Ülserlerin minor tükürük bezlerini örten mukoza üzerinde oluşma eğiliminde olduğuna dair bir izlenim vardır.² Hastalığın bu tipi genel görünüm olarak minör aftlara benzer. Ama prodromal belirtileri daha uzun sürer ve daha şiddetli olabilir. Bunlar daha derin, kalkık, düzensiz kenarlı, çapları 1 cm'yi aşan ve minör aftlardan daha ağırlı lezyonlardır (Şekil 2.2). Majör aftöz lezyonlar en sık dudaklar, yumuşak damak ve tonsiller bölgede oluşurlar. Lezyonlar orofarinkse ilerleyebilir ve bunun sonucunda da disfajiye sebep olabilir.^{2,6} Ülserlerin iyileşme süresi 6 haftaya kadar çıkabilir ve iyileşmelerinden sonra skar bırakırlar.³ Ateş, disfaji ve sıkıntı hali nadir de olsa bu duruma eşlik edebilir. MaRAS nadiren doku destruksiyonuna sebep olabilir.⁴



Şekil 2.2. Majör rekürrent aftöz stomatitis.

2.1.1.3. Herpetiform Rekürrent Aftöz Stomatitis (HeRAS)

RAS'ın bu tipi ilk defa 1960'da Cooke tarafından tarif edilmiştir.³ Herpetiform aftöz ülserler çok nadirdir ve tüm aftöz lezyonların yaklaşık %5-10'unu oluştururlar.^{1,2,6} Bunların Herpes Simplex Virus (HSV)'un sebep olduğu ülserlerden ayırt edilmesi gerekir. RAS'ın bu tipinde, sitolojik smearlar HSV için negatiftir.^{1,3} Herpetiform terimi, lezyon HSV'nin intra oral lezyonlarına benzediği için kullanılmaktadır. HSV lezyonlarının aksine HeRAS vezikül olarak başlamaz, diğer tüm RAS lezyonlarında olduğu gibi bu lezyonlar da direkt ülser olarak başlar.¹ Multiple, 5–100 adet, 1–3 mm çaplı, yuvarlak, ağrılı, herpes simplekse benzeyen lezyonlar görülür. Bu küçük gruplaşmış lezyonlar birleşip daha büyük ülserler oluşturma eğilimindedirler ve klinik olarak diğer oral veziküloülseratif lezyonlara benzerler (Şekil 2.3). MiRAS'a benzer şekilde bunlar da 10–14 gün içerisinde iyileşme eğilimindedirler. Nadir vakalarda skar bırakabilirler.² Herpetiform tip RAS'ın diğer tiplerinden daha geç yaşlarda başlar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.^{1,2,19}



Şekil 2.3. Herpetiform rekürrent aftöz stomatitis.

Hastalık klinik seyrine göre *basit* veya *kompleks* olarak da incelenebilir.¹⁸ *Basit* form; yıl içinde uzun bir ülsersiz periyot ile birlikte minör, majör veya herpetiform tiplerin görülebildiği formdur.^{2,18} *Kompleks* form; eski lezyonlar iyileşirken yenilerinin oluştuğu ve sürekli bir hastalık aktivitesinin olduğu formdur.² Jorizzo kompleks aftları Behçet hastalığı olmaksızın, multiple (≥ 3), rekürrent oral ve genital aftlar olarak tanımlamıştır.¹⁸

2.1.2. RAS'ın Basamakları

RAS'ın klinik seyri üç major basamağa ayrılabilir:

1. Prodröm Safhası: Aftöz lezyon oluşmadan 24–48 saat önce oluşacağı bölgede bir yanma hissi görülür. Mikroskopik olarak mononükleer hücreler epitele penetre olmaya başlar ve ödem gelişir. Daha sonra ağrı artar, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokalize vaskülit sonucu papüler bir şişlik oluşur.²
2. Ülseratif Safha: Ağrılı papül ülserleşir. Fibröz bir membranla örtülü ülser yatağı başlıca nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltridir.² Bu safha birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir.

3. İyileşme Safhası: Ağrıda belirgin bir azalmayla birlikte epitelyal rejenerasyon ve ülserin iyileşmesi başlar. Diğer oral yaraların iyileşme hızıyla karşılaştırıldığında RAS'ın reepitelizasyonu daha uzun sürer. Ülserlerde yoğun lenfosit infiltrasyonu olması bu uzun sürede rol oynar.

2.1.3. RAS'ın Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda travmatik lezyonlar, malign lezyonlar, ilaç reaksiyonları, vezikülobülloz hastalıklar, hematolojik bozukluklar, gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları, vaskülitler ve enfektif hastalıklar sonucu oluşan ülseratif veya lokalize eroziv oral durumlar bertaraf edilmelidir. Eroziv oral lezyonlar görünümlelerinden veya bazen spontan iyileşmelerinden dolayı sıklıkla aftöz lezyonlarla karıştırılabilirler.

Herpes simplex kolaylıkla RAS ile karışabilir. RAS vezikül olarak başlamaz,¹ HSV lezyonları ise 3 mm'den küçük kümeleşme eğiliminde veziküller olarak başlarlar. RAS büyük bir sıklıkla labial veya bukkal mukoza gibi hareketli mukoza bölgelerinde görülürken, Herpes simplex genellikle diş eti gibi periosta bağlı mukoza bölgelerinde görülür.²⁰ Herpes simplex ve RAS'ın ayırıcı tanısı Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. RAS ve herpes simpleksin ayırıcı tanısı.

	RAS	HSV
Lokalizasyon	Bukkal/labial	Gingival
Büyükklük	>3 mm	<3 mm
Vezikül	Hayır	Evet
Sayı	1-3	>10
Kümeleşme	Hayır	Evet
Ağrı	Evet	Evet
Viral izolasyon	Negatif	Pozitif

Behçet sendromunda RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir. Ama tam bir fiziksel muayene teşhisin doğrulanmasına yardım edecektir. İlk defa 1937'de Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından "Rekurrent Oral Aftöz ülserler, genital ülserler ve hipopiyon üveitis" olarak tanımlanan²¹ Behçet hastalığı oral, genital ve oküler tutulumla görülen sebebi bilinmeyen bir vaskülitir³ Oral lezyonlara benzer şekilde genital lezyonlar da ülseratiftir. Oküler belirtiler ise körlüğe kadar gidebilen üveitis ve iritistir. Hastalığın teşhisi O'Duffy & Goldenstein ve Uluslar arası Çalışma Grubu tarafından kabul edilen klinik kriterlere göre yapılmaktadır.²¹⁻²³ Behçet hastalığı ve kompleks aftlar klinik olarak karıştırılabilir. Kompleks aft Jorizzo tarafından, herhangi bir sistemik tutulum olmaksızın multiple (≥ 3) oral veya oral ve genital aft olarak tanımlanmıştır.^{18,21} Bu hastalar Behçet hastalığı olanlardan ayrılmalıdır.

Coxsackievirus A₂, A₄, A₆, A₈ ve A₁₀ da RAS'a benzer şekilde ülseratif lezyonlar oluşturur. Ama bunların sebep olduğu ülserler posterior oral kavite ve orofarinkste oluşma eğilimindedirler ve HSV'nin sebep olduğu ülserler gibi önce vezikül olarak başlarlar. El-ayak-ağız hastalığı Coxsackievirus A₁₆'nın sebep olduğu bir hastalıktır. Bu hastalıkta da RAS'ın aksine ülserler önce vezikül olarak başlar ve bu hastalıkta görülen el ve ayak lezyonları RAS'ta görülmez.^{3,24}

Pemfigus vulgaris vakalarının %50'sinden fazlası kutanöz lezyonlardan önce oral lezyonlarla başlar ve bu oral lezyonlar uzun bir süre için hastalardaki major tutulum olabilir.²⁵ Pemfigus vulgarisin oral lezyonları vezikül veya bül olarak başlar, daha sonra rüptüre olur ve ülserleşir.^{3,25} Bu lezyonlar kalıcı olarak bilinirler. Bazen RAS'a benzer şekilde daha sonra tekrarlamak üzere spontan olarak iyileşebilirler.²⁵ RAS'ın ilk ortaya çıktığı dönem tipik olarak hayatın 2. dekatyken pemfigusta ülserasyonlar daha ileri yaşlarda başlar.²⁵ Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken bir başka özellik

de pemfigusun oral ülserasyonlarının genelde yumuşak damak, bukkal vestibül ve ağız tabanında oluşmaya meyilli olmasıdır.²⁵ Hâlbuki RAS'ın yumuşak damakta görülmesi çok sık değildir.

Crohn hastalığı ve sistemik lupus eritematozus da rekurrent oral ülserasyonlarla birlikte görülürler, ama bu hastalıkların extraoral tutulumları da vardır.^{3,26}

Primer sifiliz, oral seksle bulaşan, şankr denilen ağrısız oral ülserlerle karakterizedir.

Eritema multiforme, oral kavitede ülser olarak başlamaz, kırmızı plak olarak başlar ve asıl hedef lezyonları deridedir.³

Büllöz pemfigoid, genelde 60 yaş üstünde görülür, kolların iç kenarlarında ve fleksör yüzlerinde, aksillada, kasıklarda ve karında büller oluşur.³

Tüberkülozun oral ülserleri de aftöz lezyonlarla karışabilir. Ama tüberküloz ülserlerinin histopatolojisinde granülomatoz bir lezyon görülür ve bu hastalarda tüberküloz testleri pozitifdir.

Ayrıca sekonder olarak enfekte olan majör aftöz ülserler oral malignitelere benzeyebilir. Şüphelenilen durumlarda teşhis biyopsi alınarak doğrulanmalıdır.

2.1.4. RAS'ın Teşhisi

RAS'ın teşhisi, sağlıklı bir kişide anamnez ve klinik kriterlere göre yapılabilir. RAS hastalarının sadece %7'sinde anormal hematolojik bulgular olmasına rağmen^{2,27}, kanla ilgili herhangi bir etiyolojik faktörün elimine edilmesi isteniyorsa tam kan sayımı ve hematolojik değerlendirme yapılabilir.

RAS'ın teşhisi için herhangi bir klinik veya laboratuvar metodu yoktur. Biyopsi teşhis için yararlı değildir. Eğer biyopsi yapılırsa, yoğun lenfositik infiltrasyon, makrofaj ve polimorf nükleuslu lökositlerin baskın hücre tipi olduğu vasküler

dilatasyondan oluşan nonspesifik bir ülserasyon görülür.¹⁻⁵ Ama teşhisten emin olunamadığında, özellikle oral kanser veya vezikülobülöz bir hastalıktan şüphelenildiğinde biyopsi tavsiye edilir.

Bazı diğer oral durumlarda olduğu gibi şüphelenilen aftöz lezyonlar için teröpatik diağnoz yaklaşımı da düşünülebilir. Antibakteriyel tedavi veya steroid tedavisine cevap vermeyen lezyonlardan aksi kanıtlanıncaya kadar malign olarak şüphelenilmelidir.

2.1.5. RAS'ın Etiyolojisi

Yapılan birçok araştırmaya rağmen RAS'ın kesin bir etiyolojisi bulunamamıştır. Muhtemelen birçok predispozan faktör ve immunolojik temelle birlikte etiyolojisi multifaktöryeldir. RAS'ın etiyolojisinde rol alan predispozan faktörler ve RAS ile ilişkili sistemik bozukluklar Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo.2.4. RAS'ın etiyolojisinde rol alan predispozan faktörler ve ilişkili sistemik bozukluklar.

Predispozan Faktörler

- Travma
- Stres
- Mikrobiyal faktörler
- Ailesel eğilim
- Yiyecekler
- İlaç reaksiyonları
- İmmun bozukluklar
- Hormonal dengesizlik
- Sigara

İlişkili Sistemik Bozukluklar

- Behçet hastalığı
- Reiter's sendromu
- Hematinik eksiklikler
- GİS hastalıkları
- MAGIC sendromu
- PFAPA sendromu
- Sweet's sendromu
- Siklik nötropeni

2.1.5.1. RAS'ın Etiyolojisinde Rol Alan Predispozan Faktörler

2.1.5.1.1. Travma

Isırma, sert yüzeyle yiyecekler, diş fırçalama veya anestezi enjeksiyonlar gibi minor travmatik olaylar, RAS hikâyesi olan hassas kişilerde aftöz ülserleri

alevlendirebilir. Sert yüzeyli yiyecekler mukozada abrazyona sebep olarak, bakterilerin veya allerjenlerin girişini kolaylaştırabilir.

Sodyum Lauryl Sülfat (SLS) içeren diş macunlarının kullanımında rekürrent oral ülserasyonların sıklığında artış, SLS içermeyen diş macunlarının kullanımını takiben de ülserasyonların sıklığında bir azalma olduğu rapor edilmiştir.⁵ SLS, diş macunlarında bulunan ve köpürmeyi sağlayan bir maddedir. Oral mukozada abrazyon ve mikrotravmalara sebep olarak iritanların penetrasyonunu kolaylaştırır.

Dişsiz hastalarda protez travmalarına rağmen, RAS çok nadirdir. Bunun sebebi hastaların ilerlemiş yaşı ve protezlerinin neden olduğu artmış keratinizasyon olabilir.

2.1.5.1.2. Stres

RAS hikâyesi olanlarda emosyonel stres RAS episodlarının gelişimini provoke eder. Ship, çalışmasında öğrencilerin sınav zamanlarında, günlük yaşamlarına göre aftöz ülserlerin sıklığında artış bulmuştur.² Bazı RAS hastalarının antidepresan tedaviden yarar görmelerine rağmen, aftöz bir uyarıcı olarak stresin kesin mekanizması net değildir. Stres altındaki hastalarda, strese eşlik eden immunolojik değişiklikler ile aftöz lezyonların ilişkisi hala net bir şekilde bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda RAS ve anksiyete, baskılanmış öfke, meslekle ilişkili veya diğer stres faktörleri arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Tam aksine RAS rekürrensleri ve bu faktörler arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da vardır.¹ Vivien ve arkadaşları²⁸ RAS hastalarında hipnoz benzeri gevşetme tedavi programı kullanmışlar ve tedavi ettikleri tüm RAS hastalarında ülserlerin rekürrens sıklığında belirgin bir azalma izlemişlerdir.

2.1.5.1.3. Mikrobiyal faktörler

Uzun bir süre boyunca RAS'ın sebebi olarak mikrobiyal ajanlar düşünülmüştür. RAS ve oral streptokoklar arasında bir ilişki olduğu kabul edilmiştir. Önceleri oral streptokokların RAS patogeneğinde direkt patojen olarak veya oral mukozayla çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumunda antijenik stimulan olarak rol aldığı düşünülmekteydi. 1963'de Barile ve arkadaşları bir aftöz ülserden *S. sanguis* izole etmişlerdir.¹ Ama daha sonra bunun *S. mitis* olduğu bulunmuştur.²⁹ Daha sonraki araştırmacılar RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında belli oral streptokoklara karşı yükselmiş antikor seviyeleri bulmuşken¹, bazı araştırmacılar da bununla çelişen sonuçlar bulmuşlardır.⁵

Dental plaklarda ve sağlıklı kişilerin tükürüklerinde de izlenebilen *Helicobacter pylori*'nin oral ülserasyonların ve RAS'ın sebebi olabileceği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar RAS lezyonlarında *H. pylori* saptamışken^{5,30}, bazı araştırmacılar da RAS ve *H. pylori* arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.^{1,5,31}

Ayrıca aftöz ülserlere herpes familyasından latent bir virusun aktivasyonunun sebep olduğuna dair hipotezler de vardır. Tüm RAS hastalarının yaklaşık 1/3 ünde pozitif anti HSV (Herpes-Simpleks-Virüs) antikor titreleri bulunmuştur. Ama RAS'lı hastalardan elde edilen smearlarda ve biyopsi örneklerinde HSV antijenleri bulunamamıştır.^{2,5} RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında Varicella-Zoster-Virüs (VZV) ve sitomegalovirüse (CMV) karşı artmış IgM titreleri bulunmuştur.^{5,32} Fakat oral ülser biyopsilerinde VZV çoğaltılamamış ve smearların hiçbirinde VZV antijeni saptanamamıştır. HHV-6 ve HHV-7 ve RAS arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.³³

Sonuç olarak mikroorganizmaların RAS'ın etiolojisindeki rolleri tartışmalıdır ve RAS multiple etiyojilere karşı nonspesifik bir cevaptır. Aftöz ülseratif lezyonlar genelde antibakteriyel veya antiviral tedavilere cevap vermezler, ama topikal veya sistemik steroidlere veya diğer immunsupresif ilaçlara cevap verirler. Bu da aftöz ülserlerin non-enfeksiyöz enflamatuar mekanizmanın bir sonucu olduğunu düşündürür. RAS'ta enfeksiyöz etiyojiiyi destekleyen herhangi bir epidemiyolojik veri olmadığından viral veya bakteriyel tutulum RAS için sadece immun bozukluk yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir, etiyojik bir faktör değildir.

2.1.5.1.4. Ailesel Eğilim

RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü olduğu gösterilmiştir.² RAS hastalarının %42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS vardır.^{2,6} Çocuklarda hastalığın seyri ebeveynlerin hiçbirinde, birinde veya her ikisinde olmasından etkilenmektedir. Ailesel hikâyesi olmayanlarla karşılaştırıldığında, pozitif bir aile hikâyesi olanlarda ülserler daha erken yaşlarda başlar ve semptomlar daha ciddi olabilir. Bu ailesel ilişki genetiğin RAS'ın morbiditesi üzerine etkisinin olduğunu gösterir. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde aftöz ülserler için %90 gibi yüksek bir korelasyon, çift yumurta ikizlerinde ise %60 gibi daha düşük bir korelasyon izlenmiştir.⁵ Ama genetik predispozisyon kadar hastaların kişisel özellikleri ve psikolojik durumları da önemlidir. Belli populasyonlarda hastalığın prevalansının artması genetik olduğu kadar o toplumun sosyal sınıfı, beslenme tipi ve alışkanlıklarıyla da ilişkili olabilir.

2.1.5.1.5. Yiyecekler

Bazı yiyecekler ve koruyuculara karşı hassasiyetin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normal populasyonla karşılaştırıldıklarında RAS

hastalarında yiyeceklerle ilişkili antikorların oranları belirgin biçimde daha yüksektir. Gastrointestinal sistemde alerjik reaksiyonu olan RAS hastalarında tahıl ve meyve kısıtlandığında ülserlerin gerilediği gözlemlenmiştir.² RAS hastalarında atopi için istatistiksel olarak belirgin bir artış bulunmuştur.³⁴ Çikolata, kahve, yer fıstığı, tahıllar, badem, çilek, peynir, domates gibi yiyecekler oral ülserasyonlarla ilişkili olabilir. Ayrıca tuzlu ve baharatlı yiyeceklerin RAS'ı alevlendirdiğine dair gözlemlerimiz de mevcuttur. Diyet değişiklikleri nadiren RAS'ın normal seyrini değiştirir.^{3,35} Yiyecek hassasiyeti RAS için sadece ilave bir hazırlayıcı faktör olarak düşünülebilir, etiyolojik bir faktör değildir.

2.1.5.1.6. İlaç Reaksiyonları

Aftöz benzeri lezyonlara sebep olabilen ilaçlar; kaptopril, altın tuzları, nicorandil, niflumik asit, fenindion, feno barbitol, pirosikam ve sodyum hipokloritir.¹ Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar genital ülserler veya oral ülserlere sebep olabilirler.^{1,19,36} Aftöz ülserler ve beta-blokerler arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.^{1,37} Bir K kanal aktivatörü olan Nicorandil kullanımında RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir.^{1,2,19,38} Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere gingival, labial ve bukkal mukozada ve boğazda major afta benzer ülserlerin oluştuğu görülmüştür. Ama bu ülserler RAS'ın aksine rekürrent değildir ve ilaç kesildiğinde kaybolurlar.

2.1.5.1.7. İmmun Bozukluklar

RAS'lı hastaların hücresel immunitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. RAS'lı hastaların periferik kanlarında artmış CD8+ (baskılayıcı T lenfosit) ve azalmış CD4+ (yardımcı T lenfosit) seviyelerine rastlanır.³⁹ İmmun sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major afta benzeyen ülserler oluşma

eğilimindedir.² Yine, immün sistemlerinde belirgin bir bozukluk olan HIV pozitif kişilerde hastalığın gelişmesine paralel olarak ciddi ülserasyonlar oluşur. Ayrıca aktif RAS'lı hastalar sağlıklı kontrol gruplarıyla ve inaktif hastalarla karşılaştırıldıklarında $\gamma\delta$ T hücrelerinde artış tespit edilmiştir.⁵ $\gamma\delta$ T hücreleri antikora bağımlı hücresel sitotoksistelerde rol alırlar. Bu da RAS hastalarında oral mukozaya karşı artmış bir sitotoksistite olduğunu düşündürmektedir.

RAS'lı hastalarda immunoglobulin (Ig) seviyeleri de araştırılmış ve bunlardan elde edilen sonuçlar RAS'ın humoral immünoiteyle de ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür. Bazı araştırmacıların RAS hastalarında IgG₂ seviyesini düşük bulmalarına karşın bir kısım araştırmacılar da RAS hastalarında IgG_{1,2,3,4}'de herhangi bir değişiklik bulamamışlardır.^{1,2,5} RAS'lı hastaların serumlarında IgE ve IgD seviyeleri kontrol gruplarına göre belirgin biçimde yüksek bulunmuştur.^{1,2} IgE seviyesindeki artış hafif bir alerjik reaksiyonla ilişkili olabilir, IgD seviyesindeki artış ise mukozal bir enflamasyonu düşündürür. Ayrıca RAS hastalarının tükürüklerinde akut fazda bazı antikorların oranları yüksek bulunmuştur.³⁹

2.1.5.1.8. Hormonal Dengesizlik

Östrojen ve progesteron seviyelerinin RAS için etiyolojik bir faktör olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. RAS episodları ve menstrual siklus arasında bir ilişki olduğuna dair teoriler olmasına karşın RAS ve menstrual siklus arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da vardır.¹⁻³ Oral kontraseptif kullanan hastalarda ve hamile hastalarda aftöz lezyonlarda remisyon olduğu bulunmuştur.^{1,2,6} Ama doğumdan sonra ülserlerin tekrar alevlendiği gözlenmiştir. Kadınların %10'unun ilk RAS episodlarını 50–59 yaşları arasında geçirmelerine rağmen RAS ve menopoza arasında herhangi bir ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır.¹

2.1.5.1.9. Sigara

Sigaranın RAS üzerine önleyici bir etkisi vardır. Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olmasına rağmen, sigara ve RAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki bulunmuştur.^{1,2,40,41} RAS'lı hastalar genelde sigara içmeyen kişilerdir. RAS'lı hastaların sadece %8,8'i aktif sigara içicisiyken kontrol gruplarında bu oran %25,2 bulunmuştur.⁴⁰ Sigaranın bu önleyici etkisi muhtemelen oral mukozada sebep olduğu keratinizasyonla ilişkilidir. Keratin tabakası, travma ve bakteriyel penetrasyon dahil çeşitli uyarıcı etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak davranır. Nikotinin RAS ve enflamatuvar barsak hastalıkları üzerine faydalı bir etkisi olduğu rapor edilmiştir. Nikotin içeren tabletlerin ülserleri kontrol altına aldığı gösterilmiştir.^{1,2,40,41}

2.1.5.2. RAS ile ilişkili sistemik bozukluklar

2.1.5.2.1. Behçet Sendromu

Behçet sendromu oral, genital ve oküler tutulumla görülen sebebi bilinmeyen bir vaskülitir.³ Behçet sendromu 15–45 yaşları arasında görülen bir multisistem bozukluktur. Behçet sendromlu hastaların tümünde oral aftöz lezyonlar görülmektedir.^{6,17,19,21} Bunlar diğer sistemik belirtilerden önce başlar ve minör, majör veya herpetiform tipte olabilir. Behçet sendromunda MaRAS sıklığı %37 gibi bir oranla belirgin biçimde yüksektir, ülserlerin sayısı daha fazladır ve daha ciddidir.^{2,42}

2.1.5.2.2. Reiter Sendromu

Reiter sendromlu hastaların %10'unda oral aftöz ülserler görülür.² Bu sendromun diğer belirtileri artrit, konjonktivit ve üretrittir.

2.1.5.2.3. Hematinik Eksiklikler

Hematinik eksiklikler ince bağırsaktaki malabsorbsiyonlar veya beslenme yetersizlikleri sonucu demir, folik asit, çinko, vitamin B₁, B₂, B₅, B₁₂ gibi maddelerin eksikliklerini ifade eder. Yapılan bazı çalışmalarda hematinik eksiklikler ve RAS arasında bir ilişki olabileceği gösterilmiştir. Hematinik eksikliklerin oranı RAS hastalarında %28 iken, sağlıklı kontrol gruplarında %8'dir.^{2,19} Çinkonun RAS için yararlı etkileri olduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi çinkonun yara iyileşmesi ve epitelyal bütünlüğün korunması üzerine faydalı etkileri vardır. Ama RAS hastalarında çinko eksikliği olduğu kanıtlanamamıştır.^{1,2} Ayrıca RAS hastalarında B₁₂ vitamini eksikliği tespit edilmiştir.⁴³ Bu da B₁₂ vitamininin RAS'ın etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. RAS hastalarında serum ferritin seviyelerinin düşük olduğunu belirten araştırmacılar da vardır.^{1,2,43} Folik asit ve demir eksikliği ile RAS arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı ise henüz kesin bir şekilde kanıtlanamamıştır.

2.1.5.2.4. GİS Hastalıkları

Gluten enteropatisi RAS hastalarında genel popülasyona göre daha sıktır.^{1,2} Çölyak hastalığı, B vitaminleri ve folik asit eksikliğine sebep olabilir. Çölyak hastalığı olanlarda aynı zamanda RAS görülme oranı %10–18 arasında değişmektedir.⁴⁴ Ama hastalığın uygun tedavisiyle birlikte aftlar da gerilemektedir.

RAS hastalarının en fazla %4'ünde intestinal hastalıklar vardır² ve dolayısıyla RAS ve GIS hastalıkları arasında herhangi bir ilişki olduğu tartışmalıdır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitis gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarına aftöz ülserler eşlik edebilir.

2.1.5.2.5. MAGIC (Enfekte kıkırdak ile birlikte oral ve genital ülser)

sendromu

Çok nadir olan bu sendromda primer olarak perikondrit ve artrit ile birlikte Behçet sendromu ve buna bağlı olarak da oral ve genital ülserler ve kutanöz püstüller görülür.^{2,19,45}

2.1.5.2.6. PFAPA (Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit)

sendromu

Genelde 5 yaş altı çocuklarda, idiopatik periyodik yüksek ateş ile birlikte %70'inde aftöz stomatit, %72'sinde farenjit ve %88'inde servikal adenit görülen bir hastalıktır.^{2,19,46}

2.1.5.2.7. Sweet's sendromu

Ateş, periferik kanda nötrofillerde artış, yüzde ve ekstremitelerde eritematöz deri plakları ve nodülleriyle karakterize nadir görülen bir sendromdur. Genelde buna aftöz lezyonlar da eşlik eder ve sistemik steroidlere olumlu cevap verirler.^{2,19}

2.1.5.2.8. Siklik nötropeni

PFAPA sendromuna büyük ölçüde benzerlik gösteren düzenli aralıklarla seyreden ve spontan olarak düzelen ateş ve nötropeni söz konusudur. Kilo kaybı, deri enfeksiyonları ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Oral bulguları, rekurrent aftöz ülserler, gingivitis ve gingival kanama, alveol kemiği kaybı ve diş kayıpları olarak sayılabilir.^{2,19}

2.1.6. RAS'ın İmmunopatogenezi

RAS, fiziksel injüriler ve enfeksiyon ajanlarına karşı mekanik ve immunolojik olarak ilk savunma basamağı olan oral mukozada başlayan nonenfeksiyöz bir hastalıktır. RAS'ın karakteristik histolojik özellikleri vasküler dilatasyon, enflamatuar

hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur.^{1-3,5} Ülserlerin kenarlarındaki ekstravasküler eritrosit infiltrasyonu, damar duvarlarında da bozukluk olduğunun belirtisi olabilir.

Bu enflamatuar süreçteki baskın hücreler %80'lik bir oranla T lenfositlerdir. T lenfositler, keratinositler arasında adhezyon kaybı ve epitelyal hücrelerin apoptik lizisleri sonucu oluşan epitelyal antijenlere karşı organizmanın gösterdiği immunolojik cevapta rol alırlar.^{2,5} Bu süreç muhtemelen henüz bilinmeyen eksojen veya endojen antijenik bir stimülasyonun keratinositleri stimüle etmesi sonucu oluşur. Stimüle olan keratinositler T hücreleri sekresyonunu stimüle eder. Aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler de oral epitelyal hücrelere olan sitotoksik etkileriyle epitelyal hasara sebep olurlar.^{2,5} Bunun sonucunda epitel kaybı gerçekleşir. RAS'lı hastalardan alınan lenfositlerin oral epitelyal hücrelere karşı direkt sitotoksiteleri olduğu gösterilmiştir.² Ayrıca, RAS hastalarında hastalığın erken basamağında antikora bağımlı hücrel sitotoksik aktivitede (ADCC) belirgin bir artış vardır.^{1,47}

Bu immunolojik destrüktif süreçte T lenfositlerin yanında fagositik mononükleer hücreler ve nötrofiller de dahil olmuştur. Makrofajların sayısı artmıştır. Mast hücreleri, nötrofiller, fagositler ülser tabanında %20'lik bir oranda bulunmuştur.^{2,48} Aftöz ülserleri olan bireylerin oral mukozalarında, sağlıklı bireylerin oral mukozalarından daha fazla mast hücresi bulunmaktadır.^{1,2,48} Bu enflamatuar hücreler aynı zamanda proteolitik enzimlerin üretiminde de rol oynarlar.

Ayrıca RAS hastalarının lezyonel mukozalarında interlökin-2 (IL-2) ve Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)- α seviyeleri yüksek, IL-10 seviyesi ise düşük bulunmuştur.⁴⁹ IL-2 ve TNF- α pro-enflamatuar sitokinlerdir ve RAS'ın aktif basamağında rol alarak remisyon süresini azaltırlar. IL-10 ise anti-enflamatuar bir sitokindir, iyileşme sırasında

epitelyal proliferasyonu stimule eder. RAS hastalarında IL-10 seviyesinin düşük olması epitelizeasyonu geciktirir ve ülser süresini uzatır

2.1.7. RAS'ın Tedavisi

RAS'ın hafif seyrettiği birçok hastada herhangi bir tedaviye gereksinim olmaz. Bazı hastalar iyi bir oral hijyen sağlanarak, SLS içermeyen ve iritan olmayan doğru diş macunu seçimi ile atravmatik doğru fırçalama tekniği ve ağrıya yönelik yapılan palyatif tedavilerle tedavi edilir.^{1,2} Ağrıyı gidermek için benzidamin hidroklorit gibi spreyleyler veya gargaralar kullanılabilir. Ama ciddi vakalarda %2'lik lidokain jel veya dilue edilmiş gargara formu daha etkilidir.^{1,6}

Her ay multiple RAS episodlarıyla ciddi ağrıları ve beslenme problemi olan hastalar ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. RAS'ın kesin sebebi bilinmediği için günümüzde RAS için uygulanan herhangi bir küratif tedavi yoktur. Tedavinin ana amaçları; ağrı semptomlarının giderilerek hastanın düzgün beslenmesine yardımcı olmak, lezyon süresini kısaltmak ve rekürrens sıklığını azaltmaktır.^{1,2,6} Tedavi yaklaşımı anamneze, hazırlayıcı faktörlere, ağrının şiddetine, rekürrenslerin sıklığına ve hastanın ilaç tolerabilitesine göre değişir.

Tedaviye başlanmadan önce hastalığın başlamasına sebep olabilecek muhtemel predispozan faktörler dikkate alınmalıdır. Tam kan sayımı, serum folik asit, ferritin, B-vitamin seviyeleri gibi tetkikler yapılabilir. Yetmezlik durumlarında uygun replasman tedavileri yapılmalıdır.^{1,6}

Glikokortikoidler ve antimikrobial ajanlar RAS'ın tedavisinde en sık kullanılan preparatlardır.^{1,2,6} Bu ilaçlar topikal kremler, ağız gargaraları, intralezyonel enjeksiyonlar ve sistemik olarak kullanılabilirler. Topikal kortikosteroidler RAS hastalarında aftların oluşumuyla ilişkili olan enflamatuvar süreci sınırlandırmak için

kullanılır. Kortikosteroidler direkt olarak T lenfositler üzerine etki ederek RAS'ın immunopatogenezinde rol alan alerji, travma ve mikroorganizmalar gibi faktörlere karşı oluşan immun cevabı baskırlar. RAS tedavisinde etkinliği gösterilen topikal glukokortikoidler fluosinonid, triamsinolon ve klobetasoldür.^{1,50,51} Topikal kortikosteroid kullanımında süper enfeksiyonlara dikkat edilmelidir. Çünkü topikal kortikosteroid kullanımı pseudomembranöz kandidaya sebep olabilir. Ağız hijyeni üst düzeyde tutulmalıdır. Eğer hasta topikal steroid kullanamıyorsa veya ülser çok büyükse steroidler gargara olarak da kullanılabilir.⁵¹

RAS tedavisinde antimikrobiale ajanlar mikrobial kontaminasyonu ve sekonder enfeksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Tetrasiklinli ağız gargaraları ülser süresini, büyüklüğünü ve ağrıyı azaltır. Tetrasiklinli gargaralar sadece sekonder enfeksiyonları önlemekle kalmaz aynı zamanda kollejenaz aktivitesini de inhibe eder.^{1,6,50,51} RAS'ın rekürrens sıklığına herhangi bir etkisi yoktur.

Bazı çalışmalar klorheksidin glukonat içeren gargaraların RAS hastalarında ülser sayısını azalttığını göstermiştir. Fakat bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır.^{1,50,51} Klorheksidinin kötü bir tadı vardır. Ayrıca dişlerde ve dilde kahverengi boyanmaya sebep olabilir.

RAS'ın ciddi seyrettiği, ülserlerin biri iyileşirken yenilerinin oluştuğu hastalarda topikal tedaviler yeterli olmayabilir. Bu durumda sistemik tedaviler uygulanır. Bunun için prednisolon en sık kullanılan ilaçtır.^{1,2,6,50,51} Prednisolonun sistemik uygulama süresini kısaltmak için kombine olarak topikal uygulamalar da yapılabilir.^{1,51} Yine hastanın oral hijyeni üst düzeyde olmalıdır. Ayrıca prednisolon azathiopirin gibi diğer immunsupresif ajanlarla kombine edilebilir. Sistemik tedavide kullanılan diğer ilaçlar levamisol ve thalidomittir. Levamisolun RAS semptomlarını iyileştirdiği

bildirilmiştir.^{1,51} Thalidomit ise toksik etkilerinden dolayı tavsiye edilmemektedir. RAS tedavisinde kullanımı araştırılan diğer antienflamatuar ilaçlar kolşisin, siklosporin, pentoksifilin, azelastin ve dapson gibi ajanlardır.^{1,50,51}

2.2. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri

Atom, pozitif yüklü bir çekirdek etrafında, çekirdeğin yüküne eşit sayıda dağılan elektronlardan meydana gelir. Elektronlar atom çekirdeği etrafında orbital olarak adlandırılan enerji seviyelerine dağılmışlardır. Her bir orbitalde, birbirine zıt yönde hareket eden, maksimum iki elektron bulunabilir. Serbest radikaller ise, bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron bulunduran atom veya moleküllerdir.⁷⁻¹⁰ Bu tip maddeler ortaklanmamış elektronlarından dolayı stabil değildir ve oldukça reaktiftirler.^{7,10} Serbest radikaller (+) veya (-) yüklü veya elektriksel olarak nötral, organik veya inorganik moleküller şeklinde olabilirler. Bir serbest radikal paylaşılmamış elektronunu radikal olmayan bir moleküle verebilir veya diğer bir molekülden elektron alabilir ya da radikal olmayan bir moleküle bağlanabilir. Bu reaksiyonlardan hangisi olursa olsun radikal olmayan bir molekül sonuçta radikale dönüşür. Bir radikalın diğer moleküllerle etkileşmesi, antioksidan bir sistem araya girene kadar, zincirleme olarak devam eder.^{7,52}

Normal koşullarda, aerobik hücre metabolizması sırasında da %1–2 oranında serbest radikaller oluşmaktadır.⁵² Ultraviyole ışık, radyasyon⁵³ enfeksiyon, enflamasyon, ilaçlar ve daha birçok etken ile oluşabilen serbest radikaller antioksidan savunma sistemi kapasitesini aştığı zaman yada antioksidan savunma sisteminde bir bozulma meydana geldiğinde hücreyi ve organizmayı etkileyen patolojik bir süreç başlar.⁵⁴⁻⁵⁷

2.2.1. Serbest Oksijen Radikalleri

Serbest radikaller, oksijen merkezli ve oksijen merkezli olmayanlar olarak sınıflandırılabilir. Oksijenin iki eşleşmemiş elektron bulundurması onun serbest

radikallerle radikal olmayan diğer maddelere göre daha kolay reaksiyona girmesini sağlar. Bu nedenle biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller serbest oksijen radikalleridir (SOR). SOR, oluştukları bölgelere, fizyolojik fonksiyonları, reaktiviteleri ve biyolojik yarı ömürlerine bağlı olarak farklılık gösterirler.¹⁶ Oksidatif stresin prooksidan tarafında yar alan SOR fizyolojik olan ve olmayan birçok süreçte oluşmakta ve oksijenin hem süperoksit (O_2^-), hidroksi (HO^\cdot), hidroperoksi (HO_2^\cdot), peroksi (ROO^\cdot), alkoksi (RO^\cdot) gibi radikal türevlerini hem de singlet oksijen (1O_2), ozon (O_3), hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit ($HOCl$), nitrik oksit (NO^\cdot) peroksinitrit ($ONOO^\cdot$) gibi radikal olmayan türevlerini kapsamaktadır.⁵⁸ Radikal ve radikal olmayan SOR membran lipidlerinin peroksidasyonu, protein inaktivasyonu ve DNA hasarı gibi değişik biçimlerde hücre ve doku hasarına sebep olurlar.^{56,59,60}

2.2.2. Serbest Radikallerin Organizmadaki Etkileri

Serbest radikaller, canlı organizmada gerçekleşen birçok fizyolojik süreçte de görev alırlar.^{56,59,60} Örneğin oksijen radikalleri hücrede gerçekleşen sinyal iletimi, gen transkripsiyonu, guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi gibi çeşitli olaylarda kritik rol oynarlar.^{7,60} Keza, NO, en çok bilinen sinyal ileten moleküllerden biridir ve vücutta hemen hemen her hücre ve organ fonksiyonunda görev alır.⁷

Diğer taraftan serbest radikaller, demir-sülfür merkezli enzimlerin inhibitörleri ve okside edici ajanlar gibi davranarak biyomoleküllerin oksidasyonuna ve dolayısıyla hücre hasarı ve ölümüne neden olurlar.^{7,60,61}

Serbest radikaller değişik yollarla hücre hasarına sebep olurlar;

1. *Membranların lipid peroksidasyonu.* Serbest radikaller lipidlerle birleşerek kendileri gibi reaktif olan peroksidleri oluştururlar. Bunlar yaygın membran organel ve hücre hasarına neden olan otokatalitik reaksiyona sebep olurlar.

2. *Proteinlerin oksidatif modifikasyonu.* Protein parçalanması ile sonuçlanır.
3. *DNA da lezyonlar.* DNA'da tek zincirde kırılmalar oluşturur, hücre yaşlanmasını ve kanser oluşumunu artırır.

Serbest radikallerin sitotoksik etkileri memeli hücreleri için zararlıdır ve ateroskleroz, diyabet, enflamatuvar hastalıklar, enfeksiyöz ve nörolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma gibi birçok süreçte karşımıza çıkarlar.^{7,62-65} Serbest radikallerin sebep olduğu doku injürileri bağışıklık sistemi için bir tehlikedir, çünkü birçok bağışıklık hücresi enfeksiyona karşı savunma sırasında da SOR üretirler.¹⁰ Bu nedenle immun hücrelerinin kendilerini koruması için de yeterli miktarda antioksidana ihtiyaç vardır.

2.2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Serbest radikallerin oluşumu ve bunların meydana getirdiği hasarı sınırlandırmak için biyolojik sistemlerde çeşitli antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Hüresel antioksidan savunmanın SOR seviyelerini toksik değerlerin altında tutmak için yetersiz olduğu durumlarda oksidatif stres oluşur. Bu durum SOR'un fazla üretilmesinden, antioksidan savunmanın yetersizliğinden veya her ikisinden kaynaklanabilir.

Antioksidan etki dört farklı şekilde olabilir. Oluşmuş serbest radikalleri tutma veya çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine "toplayıcı etki", serbest radikallerle etkileşip onlara bir H⁺ aktararak etkilerini azaltma ve inaktif şekle dönüştürme işlemine "baskılayıcı etki", radikalleri kendilerine bağlayarak reaksiyon zincirini kıran etkiye "zincir kırıcı etki" ve diğer bir antioksidan savunma sistemi olan tamir işlemine de "onarıcı etki" denir.^{7,9}

Antioksidanlar, endojen kaynaklı ve eksojen kaynaklı olanlar şeklinde sınıflandırılabilir gibi enzim olan ve enzim olmayan antioksidanlar olarak da sınıflandırılabilir. Tablo 2.5 ve Tablo 2.6’da endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar sıralanmıştır.

Tablo 2.5. Endojen antioksidanlar.

Enzimatik Antioksidanlar	Etki mekanizması
<ul style="list-style-type: none">• Superoksit dismutaz	O_2^- anyonlarının detoksifikasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon peroksidaz	H_2O_2 detoksifikasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon-S-transferaz	H_2O_2 detoksifikasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Katalaz	H_2O_2 detoksifikasyonu
<ul style="list-style-type: none">• Sitokrom oksidaz sistemi	Moleküler oksijenin % 95-99’unun detoksifikasyonu
Enzimatik olmayan Antioksidanlar	Etki mekanizması
Lipid fazda bulunanlar	
<ul style="list-style-type: none">• α - Tokoferol	O_2^- ve OH $^-$ toplayıcı etki
<ul style="list-style-type: none">• β -Karoen	O_2^- ve OH $^-$ toplayıcı etki
Sıvı fazda bulunanlar	
<ul style="list-style-type: none">• Vitamin C (askorbik asit)	LOOH ve HOCl toplayıcı etki
<ul style="list-style-type: none">• Albumin	LOOH ve HOCl toplayıcı etki
<ul style="list-style-type: none">• Bilirubin	O_2^- ve OH $^-$ toplayıcı etki
<ul style="list-style-type: none">• Sistein	SOD benzeri aktivite
<ul style="list-style-type: none">• Seruplazmin	Ferooksidaz aktivitesi, Fe^{+2} yi Fe^{+3} e yükseltgeyerek
<ul style="list-style-type: none">• Transferin ve Laktoferrin	Dolaşımdaki serbest demirin bağlanması
<ul style="list-style-type: none">• Ferritin	Doku demirinin bağlanması
<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon	GPx için substrat, O_2^- ve OH $^-$ toplayıcı etki
<ul style="list-style-type: none">• Melatonin	SOD ve GPx aktivitesini artırarak
<ul style="list-style-type: none">• Ürik asit	O_2^- ve OH $^-$ toplayıcı etki

Tablo 2.6. Eksojen antioksidanlar.

Ksantin oksidaz (XO) inhibitörleri	Etki mekanizması
<ul style="list-style-type: none">• Allopurinol• Oksipurinol• Folik asit• Piterin aldehit• Tungsten	XO ile O ₂ ⁻ üretiminin inhibisyonu
NADPH oksidaz inhibitörleri	
<ul style="list-style-type: none">• Adenozin• Lokal anestetikler• Kalsiyum kanal blokerleri• Nonsteroid anti enflamatuar ilaçlar• NADPH oksidaz monoklonal antikor	Nötrofil ve makrofajlarda NADPH ile O ₂ ⁻ üretiminin inhibisyonu
Superoksit dismutaz (SOD)	
<ul style="list-style-type: none">• Nativ SOD• IgA'ya bağlı SOD• Polietilen glukol SOD• Lipozom kapsüllü SOD	O ₂ ⁻ + 2H ⁺ → H ₂ O ₂ Reaksiyonunun katalizlenmesi
Katalaz	
<ul style="list-style-type: none">• Nativ katalaz• Polietilen glukol katalaz• Lipozom kapsüllü katalaz	2H ₂ O ₂ → H ₂ O + O ₂ Reaksiyonunun katalizlenmesi
Nonenzimatik Serbest Radikal Toplayıcılar	
<ul style="list-style-type: none">• Mannitol• Dimetil Sülfoksit• Dimetil tiyoüre• 17-aminosteroidler (Lazoroidler)	OH ⁻ toplayıcı etki OH ⁻ , HOCl, H ₂ O ₂ toplayıcı etki OH ⁻ toplayıcı etki LOOH ve O ₂ toplayıcı etki
Demir Redoks Döngüsü İnhibitörleri	
<ul style="list-style-type: none">• Desferroksamin• Seruplazmin	Serbest demiri bağlama SOD'a benzer mekanizma ile etki
GPx aktivitesini artıranlar	
<ul style="list-style-type: none">• Glutasyon• Melatonin• N-Asetil sistein	GPx aktivitesini artırarak O ₂ ⁻ ve OH ⁻ toplayıcı etki

2.2.3.1. Glutasyon Peroksidaz (GPx)

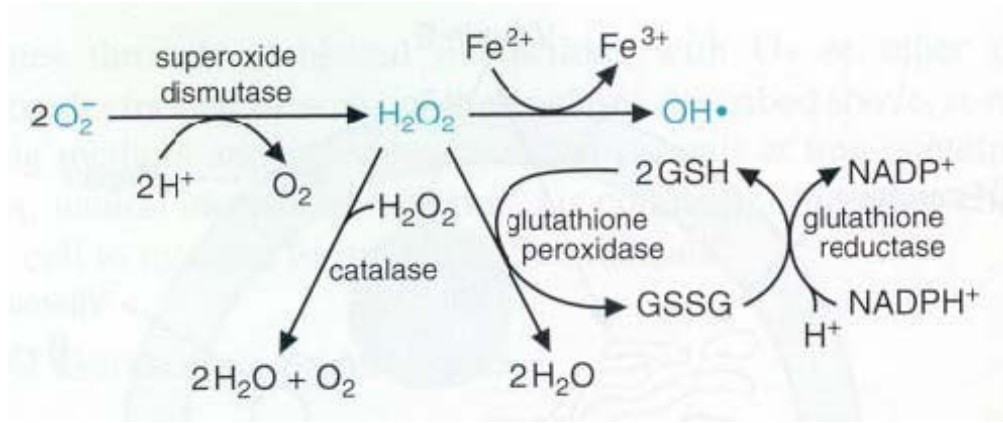
GPx, aktif bölgesinde selenosistein aminoasiti ihtiva eden, H₂O₂, steroid ve lipid hidroperoksidleri üzerine etkili bir antioksidan enzimdir. GPx, tetramerik 4 selenyum atomu ihtiva eder ve ciddi selenyum eksikliği durumlarında GPx eksikliği ortaya çıkabilir.^{7,66} Plazma GPx'i önemli bir ekstrasellüler antioksidandır ve büyük bir sıklıkla

böbreklerde üretilir ve çeşitli vücut sıvılarında bulunabilir.⁶⁷ GPx hemen hemen tüm dokulara yaygın bir şekilde dağılmış olmasına rağmen, hücre içi konsantrasyonunun en yüksek olduğu yer karaciğerdir.

Selenoproteinlerin en önemli grubunu oluşturan GPx, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin inaktivasyonlarını katalizler. Dört tip GPx enzimi vardır: klasik (GPx-1), gastrointestinal (GPx-GI), plazma (GPx-P) ve fosfolipid hidroperoksid (PH-GPx).^{15,68,69} Bu izoenzimler immunolojik olarak farklıdır ve farklı genlerle kodlanmışlardır. PH-GPx, monomer olmasıyla diğer üçünden ayrılır, diğerleri tetrameriktir. PH-GPx'in fosfolipid hidroperoksitlere karşı daha fazla bir aktivitesi vardır.¹⁵

SOR'un temizlenmesinde primer temizleyici enzim superoksit dismutazdır, O₂'yi H₂O₂'ye dönüştürür.^{15,64,70,71} GPx ise, hücrel H₂O₂'nin detoksifikasyonundan sorumlu anahtar enzimdir. H₂O₂'yi moleküler oksijen ve suya dönüştürür.⁶⁹⁻⁷² Şekil 2.4'te O₂⁻ ve H₂O₂'nin detoksifikasyonu görülmektedir. GPx' in H₂O₂ ve diğer hidroperoksitleri indirgemesi, glutatyonun okside formunun indirgenmesinden sorumlu olan glutatyon redüktaz aktivitesine ve bu reaksiyon için gerekli olan NADPH mevcudiyetine bağlıdır.

GPx, selenyuma bağlı olan ve olmayan olarak iki şekilde bulunabilir. Selenyuma bağlı olan tipi H₂O₂'yi detoksifiye edip lipid hidroperoksitlerini de nontoksik alkollere dönüştürürken, selenyuma bağlı olmayan tipi yalnızca lipid peroksidlerinin metabolize edilmesinden sorumludur.⁷¹



Şekil 2.4. O_2^- ve H_2O_2 ' nin detoksifikasyonu.

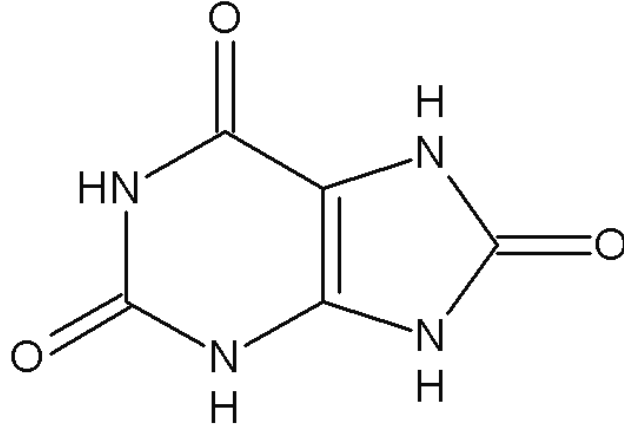
2.2.3.2. Ürik Asit (ÜA)

ÜA (2,6,8-trihidroksipürin), endojen veya diyetle gelen nükleik asitlerin katabolizması sonucu açığa çıkan adenosin ve guanosin bazlı pürinlerin (AMP ve GMP) metabolizmalarının son ürünüdür (Şekil2.6).⁷³⁻⁷⁵ Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ÜA'dır. Primatlar dışındaki memelilerde ÜA allantoin'e, üre ve hatta amonyağa kadar parçalanır.⁷³

Suda az çözünen ÜA'nın pK_a değeri 5.75 civarındadır ve insan vücudundan başlıca atılım yolu (2/3) idrarladır.^{73,74} Geri kalan 1/3'lük kısmı gastrointestinal sistemden elimine edilir.^{73,76} Zayıf bir asit olan ÜA'in %98'i fizyolojik pH değerlerinde (pH=7.4) monosodyum-ürat şeklinde serbest olarak plazmada dolaşır ve glomeruler filtrasyona tabidir; %5'ten azı proteine bağlıdır.^{73,74,77} ÜA'ya göre daha fazla çözünen monosodyum üratın vücut sıvılarındaki çözünürlüğü 6.4 mg/dL kadardır. Glomeruler filtrasyona tabi olan kısmı %98 oranında reabsorbe edilir. Sonuçta toplam olarak %6-12'si idrarla atılır.^{77,78}

Son zamanlarda ÜA'nın canlı dokuda oksidatif injurilere karşı kuvvetli bir radikal çöpçü ve antioksidan olarak görev yaptığı bildirilmektedir.^{73,74,79-83} ÜA'nın plazma konsantrasyonu 150–500 µM arasındadır⁸⁴ ve plazmadaki antioksidan kapasitenin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur.⁸² Özellikle hidroksil, superoksit ve peroksinitrit, singlet oxygen radikallerini bastırmada etkilidir ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinde koruyucu bir fizyolojik rolü vardır.^{79,82-84} ÜA, hidroksil oluşumunu sınırlandırmak için demir ve bakır iyonlarını bağlar.⁸⁴ Ayrıca eritrositlerin membran bütünlüklerinin korunmasında etkilidir.^{79,85} Eritrosit membranlarının peroksidasyon sonucu lizisini önler.

Yapılan birçok invitro çalışmada ÜA'nın SOR tarafından allantoine oksidize edildiği bildirilmektedir. ÜA'nın oksidasyonu ile oluşan allantoin miktarı da oksidatif stres durumlarında artar.^{84,85} Serumda, çeşitli organ ve damar yataklarında akut oksidatif stres ve iskemi sırasında lokal ÜA konsantrasyonu artar. Bu artmış konsantrasyonlar artmış serbest radikal aktivitesine karşı bir savunma mekanizması olabilir.^{80,82,83} Kurşuna maruz kalmak, aşırı alkol, obezite, diyabet, yüksek kolesterol, yüksek kan basıncı, böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları gibi durumlar da insanlarda ÜA seviyesinin artışına sebep olur.^{75,82} Çünkü bunların hepsi serbest radikal formasyonu ile alakalıdır ve lipid peroksidasyonuna sebep olabilir.



Şekil 2.6. Ürik asidin kimyasal yapısı.

2.2.3.3. Total Antioksidan Kapasite

Serbest radikallerin ve antioksidanların üretimi, aktiviteleri komplekstir ve birbirleriyle etkileşim halindedirler.^{9,56,59} Antioksidan kapasiteyi invitro değerlendirirken farklı antioksidanların miktarlarını ve aktivitelerini değerlendirmek gerekir.

Organizmada serbest radikaller ve antioksidan sistemler sürekli bir etkileşim halinde olduklarından, antioksidanların tek tek aktivitelerinin araştırılması invivo çalışmalarda yanıltıcı olabilir ve toplam antioksidan durumu göstermede yetersiz kalır. Antioksidanların sayılarının çok fazla olması, çok çeşitli olmaları, böyle bir yöntemin çok pahalı olması, her antioksidanın ayrı ayrı ölçümünün çok uzun zaman alması ve antioksidanlar arasında sinerjik bir etkinin bulunması total antioksidan kapasitenin ölçümünün önemini artırmaktadır.^{59,86,87} Total antioksidan kapasitenin belirlenmesi kişilerin hastalık riski altında olup olmadıklarının ve beslenme yetersizliklerinin saptanmasına da katkıda bulunabilir.⁶² Bu sebeplerle araştırmalar şu anda genellikle vücut sıvılarının total antioksidan kapasitelerini ölçmek üzerine yoğunlaşmıştır.

2.3. Tükürük

Tükürük, major, minor tükürük bezlerinin salgıları, diş eti oluğu sıvısı, serum, kan hücreleri, bakteri ve bakteri ürünleri, desquame epitel hücreleri, virüs, mantar, gıda ve bronşial sekresyon artıklarını içeren kompleks bir salgıdır.⁸⁸⁻⁹⁰

2.3.1. Tükürük Bezleri

Tükürük bezleri anatomik büyüklüklerine göre büyük ve küçük; salgı sistemlerine göre basit ve kompleks; salgılarının yapısına göre seröz, müköz ve mikst olarak sınıflandırılmaktadır.

Seröz bezler ince, enzimden zengin, sulu salgı; müköz bezler ise visköz, yapışkan bir salgı üretmektedir. Müköz salgı yapan bezlerin alveollerini kaplayan hücrelerin sitoplâzmalarında musin boyaları alan musinojen partikülleri bulunmaktadır. Bu hücrelerin salgısında musin oranı fazla olduğundan viskozitesi yüksektir. Musin kayganlık oluşturarak sindirim kanalını irritasyondan korumaktadır. Miks bezler, müközden seröze değişen hücrelerin oranına bağlı olarak, inceden kalına değişen bir tükürük üretirler.

2.3.1.1. Büyük Tükürük Bezleri: 3 bezi kapsamaktadırlar.

Parotis Bezi: 20–30 gr ağırlığında, kulak altında fossa mandibulariste yerleşimli en büyük tükürük bezidir. Seröz asiner hücrelere sahip olup, salgısını *Stenon kanalı* olarak adlandırılan bir kanalla boşaltır. Stenon kanalı yaklaşık 5 cm uzunluğunda ve üst ikinci büyük azı dişlerinin kronları karşısındaki yanak iç mukozasında papilla parotideaya açılır. Ürettiği tükürük bol ve sulu olduğundan besinleri ıslatmaya yarar. Aynı zamanda ağza alınan asit ve alkalileri sulandırarak zararsız hale getirir.⁸⁸

Submandibuler Bez: Mandibula korpüsü ile biventer kasın iki karnı arasında yer alır. Bir kapsülle çevrelenmiş olup, 8–10 gr ağırlığındadır. Submandibuler bezler

hem seröz hem de müköz hücrelere sahiptir. Parotis bezinden daha yüksek viskoziteye sahip tükürük üretirler.⁸⁸ Ana kanalı olan *Wharton kanalı* 5 cm uzunluğundadır ve plika sublingualisin iç tarafında bulunan karinkula sublingualise açılır. Bu bez ağıza alınan maddeleri suda erir hale getirir. Böylece dil tomurcuklarındaki tat reseptörleri uyarılacağı için yiyeceklerin tadının alınmasına yardımcı olur.

Sublingual Bez: Ağız tabanında mukoza altında, mylohyoid kasın üstünde, mandibula eksenine paralel yerleşen dilaltı tükürük bezleri 3–4 gr ağırlığındadır. Musini daha fazla olduğundan salgısı submandibuler bezin salgısından daha koyu kıvamlıdır.⁸⁸ Lokmanın kaygan hale gelmesini ve parçaların yapışmasını sağlayarak yutmayı kolaylaştırır. Bu bez küçük gruplar halinde toplanmıştır ve salgısını 8–10 kanal aracılığıyla ağız boşluğuna boşaltır. Bu kanallar *Rivinus kanalları* olarak adlandırılır. Bu kanalların en büyüğü olan *Bartholin kanalı* dilaltında karinkula sublingualise açılır.

2.3.1.2. Küçük Tükürük Bezleri

Tükürüğün %10'unu üretmektedirler. Sert damağın ön kısmı ve diş eti hariç ağız mukozasının her yerinde bulunurlar. Lokalizasyonlarına göre labial, bukkal, palatinal, lingual, glossopalatinal ve minor sublingual bezler olarak adlandırılmaktadırlar. Visköz ve immünoglobulinden zengin tükürük üretirler.⁸⁸

Farklı bezlerin salgıları içerik yönünden farklıdır ve farklı stimülasyon şekilleri, günün belli saatleri, diyet, yaş, cinsiyet, hastalıklar ve çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenir.^{9,91} Tükürük hacminin belli bir bölümü çiğneme sırasında oluşan stimülasyona bir cevap olarak üretilir, yaklaşık %60'ı istirahatte salgılanırken, uyku sırasında major bezlerin salgıları durur.⁹

2.3.2. Tükürük Akış Hızı

Tükürüğün kompozisyonunu etkileyen en önemli faktörlerden birinin tükürüğün akış hızı olduğu bildirilmektedir.⁸⁸ Akış hızının artması, protein, sodyum, klorid ve bikarbonat seviyesini artırırken, magnezyum ve fosfat seviyesini düşürür.^{88,92} Tükürük akış hızını etkileyen birçok faktör vardır.

Tükürük salgısının azaldığı durumlar⁹³

1. Konjenital tükürük bezi hastalıkları (Hipoplazi veya aplazi)
2. Tükürük bezi hastalıkları (Sjögren, Mikulicz gibi)
3. Tükürük bezi tümörleri (Malign veya Benign)
4. Tükürük bezi enfeksiyonu (Kabakulak, tüberküloz, aktinomüköz ve sarkoidoz gibi)
5. Tükürük bezi kanal ve kanal ağızlarında tıkanma (taş, tümör, enfeksiyon, skatris)
6. Dehidratasyon 'diare, poliüri, yüksek ateş'
7. Psikolojik sebepler (heyecan, korku, depresyon, histeri gibi)
8. Sinir hasarı (Baş-boyun bölgesi injürilerinde tükürük bezi sinirleri etkilenebilir)
9. İlaçların yan etkileri (Antihistaminik, antidepresan, dekonjestan, antihipertansif, antipsikotik ve antikolinerjik gibi ilaçlar)
10. Sistemik hastalıklar (Hipotiroidi, diyabet, anemi, toksemi)
11. Vitamin eksiklikleri (A, E, B₃ gibi)
12. Sinir sistemi hastalıkları (Multiple skleroz, Parkinson)
13. Radyoterapi esnasında tükürük bezleri zarar görebilir
14. Kemoterapide kullanılan ilaçlar tükürüğü yoğunlaştırır

15. Menopoz
16. Ağız solunumu
17. Sigara
18. Yaşlılık
19. Alkol ve kafein
20. Viral enfeksiyonlar (HIV, HSV, EBV, CMV)

Tükürük salgısının arttığı durumlar⁹³

1. Stomatitler
2. Çürük diş, kötü dolgu, kötü protez
3. Gingivitis
4. Dil veya oral kavite injürileri
5. Kostik ajanlarla temas 'kimyasal, böcek sokması'
6. Ağız veya dilde erozyon ve ülserler
7. Oral veya özofagial tümörler veya yabancı cisimler
8. Yutkunma, çiğneme problemlerine yol açan nörolojik bozukluklar
9. Yutkunma güçlüğüne yol açan ağız, boğaz hastalıkları
10. Ülser, akut gastrit, mide kanseri gibi GIS hastalıkları
11. İntestinal sistem parazitleri
12. Kurşun, bakır zehirlenmeleri
13. İlaç intoksikasyonları
14. Epilepsi
15. Hamilelik
16. Basedow
17. Difteri, kuduz

18. Bulber paralizi

19. Mide bulantısı

20. Metabolik problemler

21. Hoşa giden yiyeceklerin kokusu, görülmesi ve düşünülmesi

22. Ayrıca hiçbir sebep yokken özellikle kadınlarda nöroz olarak kabul edilen geçici sialore

2.3.2.1. Uyarılmamış tükürük akış hızının tespiti

Tükürük akış hızının tespiti uyarılmış ve uyarılmamış tükürükte farklı şekillerde yapılabilir. Uyarılmamış tükürüğün alınması ve akış hızının tespitinde iki yöntem kullanılabilir.^{88,89}

- a) Bizim de bu çalışmada kullandığımız yöntemde olduğu gibi hastadan öne doğru eğilerek oturması ve ağzında toplanan tükürüğü tüp içerisine tükürmesi istenir. Bu işlem 5 dakika boyunca dakikada bir kez 5 defa tekrarlanır. Daha sonra toplam tükürük miktarı beşe bölünerek ml/dk olarak uyarılmamış tükürük akış hızı tespit edilir.
- b) Ufak pamuk topakçıklar steril presel ile tutularak dişlere sürmeden ağız boşluğuna sokulur ve tükürük iyice emdirilir. Daha sonra bu pamuk topakçıklar tüp içerisine sokulur ve bastırılarak emdiği tükürük sızdırılır.

Uyarılmamış akış hızı bazal akış hızını yansıtır. Günün 14 saati bu tükürük ağzımızda bulunur.⁸⁸ Ağız dokularını kaplar ve bu dokuların korunmasını sağlar.

Uyarılmamış tükürük akış hızları Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Uyarılmamış tükürük akış hızı.

Hiposalivasyon	Düşük	Normal
<0.1 ml/dk	0.1-0.25 ml/dk	0.25-0.35 ml/dk

2.3.3. Tükürüğün Fonksiyonları

Bu sıvı dişleri ve oral mukozayı yıkayarak; temizleyici bir solüsyon, iyon kaynağı, tampon ve bir bariyer olarak görev yapar. Tükürük diş yüzeyinde bulunduğu tamponlama kapasitesiyle plak asitlerinin demineralizasyona sebep olmasına engel olur. Konuşma, yutma ve tat almada da önemli rolü vardır. Ayrıca tükürük, vücudumuza yiyecek, içecek veya inhalasyon yoluyla giren yabancı maddelerle karşılaşan ilk biyolojik ajandır.

Gelişim süresince tükürükte penetre olan bakterilere, virüslere, mantarlara veya kimyasal veya mekanik ataklara karşı değişik savunma mekanizmaları gelişmiştir. Üstelik yutmadan sonra bile tükürüğün gastrointestinal yol boyunca mukozayı koruyucu etkisi vardır.^{11,94}

Tükürük, yumuşak doku tamirinde etkili olan birçok biyokimyasal sistem ve antibakteriyel bileşik de içermektedir. Tükürük proteinleri plazmanın yaklaşık %3'ü kadardır ve çoğunun antibakteriyel özelliği vardır.^{9,14,92} Tükürük proteinleri; sekretuar antikorlar özellikle IgA; lizozim, laktoferrin, peroksidaz, prolince zengin proteinler, histatin, musin gibi non-immunoglobulinlerden ibarettirler.^{9,11,88} Tükürükte bulunan epidermal growth faktörün de yumuşak doku bütünlüğü savunma sisteminde önemli rol aldığı bilinmektedir.^{11,94}

Son zamanlarda tükürüğün diğer bir savunma sistemi önem kazanmaktadır ki, bu da tükürüğün antioksidan kapasitesidir. Tükürüğün fizikokimyasal özellikleri (akış hızı,

tamponlama kapasitesi, pH), içeriği ve antimikrobiyal aktivitesi hakkında birçok çalışma vardır. Ama tükürüğün antioksidan savunma sistemi ve bunun oral hastalıklarla ilişkisi hakkında henüz yeterince çalışma yoktur.

2.3.4. Tükürüğün Antioksidan Kapasitesi

Artık, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizliğin birçok enflamatuvar oral patolojinin gelişmesinde önemli bir rol aldığı bilinmektedir.^{9,11,13,59,64,70,90,95} Tükürük, serbest radikallerin sebep olduğu oksidatif strese karşı ilk savunma basamağıdır.

Çeşitli vücut sıvılarının total antioksidan kapasiteleri karşılaştırıldığında şu sonuçlar bulunmuştur: üre > tükürük > plazma > süt = amnion sıvısı >> ter.⁹⁶ Ürenin antioksidan kapasitesinin fazla olması muhtemelen ÜA içeriğinin fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

Diğer biyolojik sistemlere benzer olarak tükürük antioksidan sistemi de, başta ÜA molekülü ve peroksidaz olmak üzere suda çözünebilen enzim ve moleküllerden oluşur. Yağda çözünebilen antioksidanlar lipoproteinlerce taşınır ve tükürük TAK'ının %10'undan fazlasına katılmazlar.¹¹

ÜA, tükürükteki en önemli antioksidan moleküldür ve tükürük TAK'ının %70-85'ini oluşturur.^{9,11-14,83} Tükürük ÜA konsantrasyonu çeşitli durumlarda farklılık göstermesine rağmen 40-240 µM arasında değişir.^{9,12} ÜA'dan sonra tükürüğün antioksidan yapısında 2. sırada askorbik asit molekülü gelir. Askorbik asidin tükürükteki konsantrasyonu 10µM'den azdır.⁹ Askorbik asitin diş eti oluğu sıvısındaki konsantrasyonu ise plazmanın 3 katı kadardır.^{9,12,56} Tükürükte bulunan diğer non enzimatik antioksidan moleküller albümin, glutatyon ve tiyol olarak sayılabilir.^{9,14} Tükürükte ve diş eti oluğu sıvısında bulunan transferin, laktoferrin, seruplazmin gibi

diğer antioksidanların da metal iyonlarına bağlanma yetenekleri vardır ve tükürük antioksidan aktivitesinin %5-10'unu oluştururlar.^{9,12}

Tükürüğün enzimatik antioksidan sisteminde peroksidazlar önemli yer tutmaktadır. Daha sonra $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ reaksiyonunu katalizleyen SOD enzimi gelir.^{11,64} GPx ise bu reaksiyon sonucunda oluşan H_2O_2 'nin detoksifikasyonundan sorumlu anahtar enzimdir ve H_2O_2 'yi moleküler O_2 ve suya dönüştürür.^{7,11,15,16} H_2O_2 oral ve gastrointestinal mukoza için toksiktir. Tükürükteki diğer antioksidan enzimler katalaz ve glutatyon redüktazdır.

Özellikle istirahatte parotis tükürüğünün çeşitli moleküler ve enzimatik antioksidan parametreleri submandibuler ve sublingual tükürükten daha yüksek seviyededir.¹¹ Bu da parotis tükürüğünün tükürükteki antioksidanların major kaynağı olduğunu gösterir.

Son zamanlarda literatürlerde serbest radikallerin oral mukoza üzerine olan ataklarının enfeksiyondan kansere kadar değişik durumlara sebep olabileceği vurgulanmaktadır.^{11,56,64,70} Tükürüğün antikarsinojenik kabiliyeti, kanserin başlamasını ve ilerlemesini önlediği 1997'de hayvan modellerinde gösterilmiştir.¹¹ Nükleik asitlerin SOR ile etkileşimi normal hücrelerin yerini malign hücrelerin almasına sebep olabilir.⁶⁴ Premalign bir lezyon olan oral liken planuslu hastaların tükürük antioksidan kapasitelerinin düşük olduğu bulunmuştur.¹¹ Bu sebeplerle tükürüğün antioksidan kapasitesi artan bir ilgi görmektedir ve bunun oral hastalıklarla ilişkisini değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı RAS hastalarında tükürük TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktivitesinin tespit edilmesi ve bu parametrelerin RAS ile herhangi bir ilişkileri olup olmadığının araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında yürütülmüştür. Çalışmaya Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalına başvuran ve RAS bulunan hastalar dahil edilmiştir. 50 hasta ve 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 75 kişiden tükürük numuneleri toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler 18 yaşından büyük, sigara ve alkol kullanmayan, ağızda tedavi gerektirecek çürük dişleri olmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve son üç ayda herhangi bir ilaç tedavisi görmemiş olan kişilerden seçilmiştir. Ayrıca numune alınırken ülselerin aktif dönemde olmasına dikkat edilmiştir.

Öncelikle hastalardan tıbbi ve dental anamnez alınmıştır. (Ek 1) Daha sonra hastanın onayı alınarak (Ek 2) tükürük numunesi alma işlemine geçilmiştir.

3.1. Tükürük numunelerinin hazırlanması

Numuneler sabah saatlerinde kahvaltıdan önce alındı. Bu süre boyunca hastalardan herhangi birşey yiyip içmemiş olmaları istendi. Hastaların ağızları öncelikle distile su ile çalkatıldı. 5 dakika beklendikten sonra uyarılmamış tükürük numuneleri alındı ve hastaların uyarılmamış tükürük hızları tespit edildi. Bunun için hastalar rahat bir ortamda dik oturtuldu ve yutkunmaları istendi. Daha sonra 5 dakika boyunca hiç yutkunmadan ağızlarında biriken tükürüğün hepsini dakikada bir kez olmak üzere 5 kez tüpe tükürmeleri istendi. 5 dakikanın sonunda toplam tükürük miktarı beşe bölünerek ml/dk olarak uyarılmamış tükürük akış hızı tespit edildi. Toplanan numuneler kapakları kapatılarak derhal -80 °C'de derin dondurucuya bırakıldı.

3.2. Kullanılan kimyasal maddeler ve cihazlar

Bu deney aşamalarında kullanılan bütün kimyasal maddeler analitik saflıkta olup çalışmada kullanılan cihazlar ve kimyasal maddelere ait bilgiler Tablo 3.1 ve Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada kullanılan araç ve cihazlara ait bilgiler.

Cihazlar	Ait olduğu firma
Hassas terazi	SARTORIUS AG Gottingen Tip no: BA 3105, Germany
Manyetik karıştırıcı	LABINCOL I-32, Netherlands
pH metre	Jenway 3010 pH meter, UK
Distile su cihazı	Easypure RF compact ultrapure water system, USA
Otomatik pipet	FINPIPETTE Labsystems, Finland
Hassas terazi	Sartorius AG Gottingen Tip no: BA 3105, Germany
Magnetik karıştırıcı	Labincol 32, Netherlands
Su banyosu	Nuve BM 101, Nüve Malz. San. Lm ve Tic AŞ Ankara
Derin dondurucu	Sanyo Ultra Low, Sanyo Electric Co Ltd, Japan
Spektrofotometre	Beckman DU 500, USA
Otoanalizör	Olympus AU 2700, Olympus Optimal Co Ltd- Japon
Otoanalizör	Aeraset, Abbott Diagnostics, USA

Tablo 3.2. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler ve temin edildikleri firmalar.

Kimyasal madde	Temin edildiği firma
Sodyum asetat (CH_3COONa)	SIGMA - ALDRICH
Asetik asit (CH_3COOH)	SIGMA
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	MERCK
ABTS 2,2'-azino-bis (3-etilbenz-tiazolin-6-sulfonik asid)	SIGMA- MERCK
Trolox (6-hidroksi-2,5,7,8-tetrametilchroman-2-karboksilik asid)	SIGMA - ALDRICH
Glutasyon redükte form (GSH) $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_{13}\text{S}_2$	SIGMA
Glutasyon redüktaz (GR, EC 1, 6, 4, 2)	SIGMA
NADPH, tetrasodyum salt, redükte form ($\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_7\text{O}_{17}\text{P}_3\text{Na}_4$)	SIGMA
Ürik asit	OLYMPUS

3.3. Total Antioksidan Kapasitenin Ölçümü

Prensip: İndirgenmiş ABTS (2,2'-azino-bis) molekülü asidik ortamda H_2O_2 kullanılarak $\text{ABTS}^{\cdot+}$ ya yükseltgenir. $\text{ABTS}^{\cdot+}$ molekülleri asetat tamponunda

(30mmol/L, pH 3.6) uzun bir süre stabil kalabilir. Tampon, pH'ı daha yüksek daha konsantre bir asetat tamponuyla (0.4 mol/L, pH 5.8) karıştırıldığında renk yavaşca kendiliğinden açılır. Numunedeki oksidanların konsantrasyonlarına bağlı olarak bu renk açılma hızı alevlenir. Bu reaksiyon spektrofotometrik olarak monitorize edilebilir ve renkteki açılma oranı numunenin total antioksidan kapasitesiyle ters orantılıdır. Reaksiyon total antioksidan kapasite ölçümlerinde geleneksel olarak standardı sağlamak için kullanılan Trolox ile kalibre edilmiştir. Ölçümün sonuçları mmol Trolox equivalent/L olarak birimlendirilmiştir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü Özcan Erel tarafından geliştirilen yöntemle yapılmıştır.⁸⁷ -80 °C'den alınan numuneler önce -20 °C'de sonra 4 °C'de bekletilerek yavaş yavaş çözümleri sağlanmıştır.

Kullanılan Reaktifler:

Reaktif 1: 0.4 mol/L asetat tampon solusyonu aşağıdaki şekilde elde edildi:

- 32.8 g sodyum asetat 1000 mL distile suda çözüldü. (0.4 mol/L)
- 22.8 mL asetik asit 1000 mL distile su ile dilue edildi. (0.4 mol/L)
- 940 mL sodyum asetat solüsyonu 60 mL asetik asit solüsyonuyla pH metre altında karıştırıldı. Asetik asit sodyum-asetat tamponunun pH'ı 5.8 olarak ayarlandı. Bu tampon 4 °C'de 6 ay stabil kalabilmektedir.

Reaktif 2: 30 mmol/L pH 3.6'ı olan asetat tamponu aşağıdaki şekilde hazırlandı.

- 2.46 g sodyum asetat 1000 mL distile suda çözüldü. (30 mmol/L)
- 1.705 mL asetik asit 1000 mL distile su ile dilue edildi. (30 mmol/L)
- 75 mL sodyum asetat solüsyonu 925 mL asetik asit solüsyonuyla pH metre altında karıştırıldı. Asetik asit-sodyum asetat tamponunun pH'ı 3.6 olarak ayarlandı.

- 278 μL H_2O_2 solüsyonu (%35) 1000 mL tampon solüsyonuyla karıştırıldı. (son konsantrasyon: 2 mmol/L)
- 0.549 g ABTS bu solüsyonun 100 mL'si ile dilüe edildi. (son konsantrasyon: 10 mmol/L)
- Oda sıcaklığında 1 saat inkübasyondan sonra ABTS.⁺'nin karakteristik rengi görülmeye başladı. Bu renkli reaktif 4 $^{\circ}\text{C}$ 'de 6 ay stabil kalabilmektedir.

Metod, Olympus AU 2700 otoanalizörüne applike edildi. Reaksiyonun spektrofotometrik prensibe göre ölçülmesiyle TAK belirlenmiş oldu. Deneyin prosedürü aşağıdaki gibidir.

Tablo 3.3. TAK ölçüm prosedürü.

Reaktif 1 vol	200 μL (asetat tamponu 0.4 mol/L pH 5.8)
Numune vol	5 μL (tükürük)
Reaktif 2 vol	20 μL (asetat tamponunda ABTS ⁺ 30 mmol/L pH 3.6)
Dalga boyu	660 nm
Okuma noktası	Ölçümün absorbanı R_1 ve R_2 karıştırılmadan önce ve karıştırıldıktan 5 dakika sonra
Kalibrasyon	Lineer

3.4. Glutasyon Peroksidaz Aktivitesinin Tayini

Prensip: GPx, H_2O_2 varlığında redükte glutasyonun (GSH) okside glutatyona (GSSG) yükseltgenmesini katalizler. GPx reaksiyonu ile oluşan GSSG, NADPH'ın indirgeyici substrat olarak kullanıldığı glutasyon redüktaz (GR) reaksiyonuyla tekrar GSH'a dönüşür. Bu reaksiyonlar esnasında NADPH'ın NADP'ye yükseltgenmesi ile

oluşan absorbans azalışı 340 nm de spektrofotometrik olarak ölçülerek GPx aktivitesi hesaplanır.⁹⁷ GPX aktivitesi, Paglia ve Valentine'nin metoduna göre ölçüldü.⁹⁷ -80 °C'den alınan numuneler önce -20 °C'de sonra 4 °C'de bekletilerek yavaş yavaş çözümleri sağlandı. Deneyin prosedürü aşağıdaki gibidir.

Kullanılan Reaktifler:

- Fosfat tamponu (50 mM, pH 5)
- GSH (150 mM)
- Glutasyon redüktaz
- NADPH: 8.4 mM
- NaN₃: 1.125 M
- H₂O₂: 2.2 mM

Tablo 3.4. GPx ölçüm prosedürü.

	Numune tüpü	Kör tüpü
Fosfat tamponu	2.650 mL	2.650 mL
GSH	0.100 mL	0.100 mL
NADPH	0.100 mL	0.100 mL
NaN ₃	0.010 mL	0.010 mL
Glutasyon redüktaz	0.010 mL	0.010 mL
Numune (Tükürük)	0.020 mL	–
Distile su	–	0.020 mL
Karıştırıldı ve 37 °C’de 30 dakika inkübe edildi.		
H ₂ O ₂	0.100 mL	0.100 mL

İnkübasyon sonrası her tüpe 0.100 mL H₂O₂ ilave edilerek reaksiyon başlatıldı. Spektrofotometrede, 37 °C’de 340 nm dalga boyunda 3 dakikalık kinetik okuma yapıldı ve numunelerdeki absorbans azalışı kaydedildi. Enzim aktivitesi aşağıdaki şekilde hesaplandı.

$$\text{Enzim aktivitesi (U/L)} = \frac{\Delta A/t \times 10^6}{\epsilon} \times \text{SK}$$

$\Delta A/t$: Dakikadaki absorbans değişimi

ϵ : NADPH’in 340 nm deki molar absorbtivite katsayısı (6.22×10^3)

SK: Seyreltme katsayısı

10^6 : Molü, mikromole çevirme katsayısı

3.5.Ürik asit seviyesinin tespiti

Ürik asit tayini spektrofotometrik prensibine göre Olympus AU 2700 otoanalizörde olympus marka ticari kitler (Lot no: 4935) kullanılarak yapıldı.

3.6. İstatistiksel analizler

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. RAS hastaları ve kontrol grubunun tükürük numunelerindeki TAK, ÜA ve GPx değerleri Student-T testi ile karşılaştırıldı. Tükürük akış hızının iki grup arasındaki karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. RAS hastalarının TAK, ÜA ve GPx değerleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını tespit etmek için de Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada gereç ve yöntemlerde belirtildiği gibi RAS hastalarının ve kontrol grubunun uyarılmamış tükürük örneklerinde TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktivitesi tayin edildi. Çalışma grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1’de görülmektedir. Buna göre 23 erkek 27 kadın olmak üzere toplam 50 RAS hastası, 13 erkek 12 kadın olmak üzere toplam 25 bireyden oluşan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 27.50 ± 8.54 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 24.13 ± 5.68 idi.

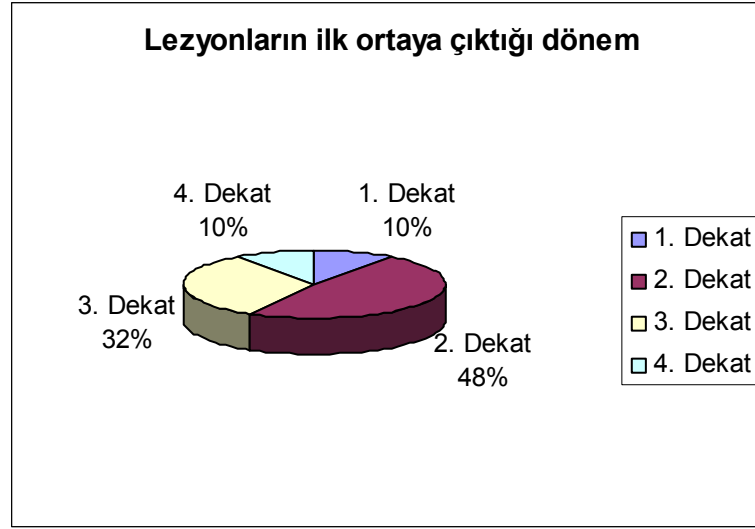
Tablo 4.1. RAS hastalarının ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	RAS hastaları (n=50)	Kontrol grubu (n=25)	P
	x ± SD	x ± SD	
Yaş	27.50±8.54	24.13±5.68	>0.05
Cinsiyet (erkek /kadın)	23/27	13/12	>0.05

Tabloda 4.2 ve Şekil 4.1’de RAS hastalarında lezyonların ilk ortaya çıkış zamanı görülmektedir. Buna göre hastalarımızın %48’inde lezyonlar hayatlarının 2. dekatında ilk olarak ortaya çıkmıştır.

Tablo 4.2. RAS hastalarında lezyonların ilk ortaya çıktığı dönem.

Lezyonların ilk ortaya çıktığı dönem	n	(%)
1. Dekat	5	10
2. Dekat	24	48
3. Dekat	16	32
4. Dekat	5	10



Şekil 4.1. RAS hastalarında lezyonların ilk ortaya çıktığı dönem.

RAS'ın sıklığı ve ailesel hikâyelerine baktığımızda 29 hastada (%58) aile hikâyesi olmadığını, 21 hastada (%42) ise pozitif aile hikâyesi olduğunu ve ebeveynlerinde RAS hikâyesi olan hastalarda RAS sıklığının daha fazla olduğunu görüyoruz. (Tablo 4.3)

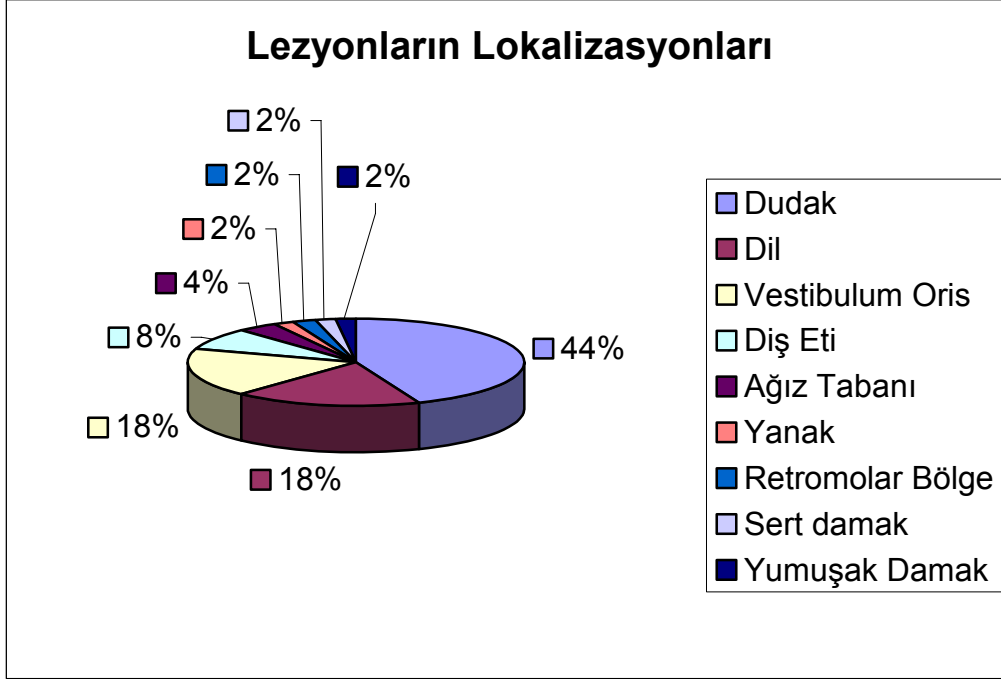
Tablo 4.3. Ailesel hikayelerine göre RAS hastalarında rekürrens sıklığı.

Sıklığı Aile hikayesi	Senede 3	İki ayda bir	Ayda bir	Ayda iki	Sürekli	Toplam n (%)
Yok	12	1	6	5	5	29 (%58)
Birinde	1	1	8	0	2	12 (%24)
Her ikisinde	1	1	1	1	5	9 (%18)
Toplam n (%)	14 (%28)	3 (%6)	15 (%30)	6 (%12)	12 (%24)	50 (%100)

Numunelerini aldığımız hastaların tümünde MiRAS vardı. Aftöz ülserlerin büyük bir çoğunluğu %44'lük bir oranla dudakta idi. 2. sırada ise dil ve vestibulum oris gelmekteydi. Tablo 4.4 ve Şekil 4.2'de ülserlerin lokalizasyonları görülmektedir.

Tablo 4.4. Aftöz ülselerin lokalizasyonları.

Lokalizasyon	n	(%)
Dudak	22	44
Dil	9	18
Vestibulum oris	9	18
Diş eti	4	8
Ağız tabanı	2	4
Yanak mukozası	1	2
Yumuşak damak	1	2
Retromolar bölge	1	2
Sert damak	1	2



Şekil 4.2. Aftöz Ülserlerin Lokalizasyonları.

RAS hastalarının tükürük akış hızı ortalaması 0.26 ± 0.13 mL/dk (Tablo 4.5), kontrol grubunun tükürük akış hızı ortalaması ise 0.39 ± 0.32 mL/dk idi (Tablo 4.6). Hasta ve kontrol grubunun tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$) (Tablo 4.7)

RAS hastalarının tükürük TAK ortalaması 0.72 ± 0.11 mmol Trolox equivalent/L (Tablo 4.5), kontrol grubunun TAK ortalaması ise 0.69 ± 0.17 mmol Trolox equivalent/L idi (Tablo 4.6). Hasta ve kontrol grubunun TAK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. ($p > 0.05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.3)

RAS hastalarının tükürük ÜA seviyesi ortalaması 3.48 ± 1.74 mg/dL (Tablo 4.5), kontrol grubunun tükürük ÜA seviyesi ortalaması ise 3.67 ± 1.71 mg/dL idi (Tablo 4.6).

Hasta ve kontrol grubunun ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.4).

RAS hastalarının tükürüklerindeki GPx aktivitesi ortalaması 13.22 ± 7.52 U/L (Tablo 4.5), kontrol grubunun tükürüklerindeki GPx aktivitesi ortalaması ise 18.28 ± 7.05 U/L idi (Tablo 4.6). Hasta grubunun tükürük GPx aktivitesi kontrol grubunun tükürük GPx aktivitesinden istatistiksel olarak daha düşüktü ($p<0.05$) (Tablo 4.7, Şekil 4.5).

Tablo 4.5. RAS hastalarının TAK, ÜA, GPx ve tükürük akış hızlarının ortalama (x), standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerleri.

	n	Minimum	Maksimum	x	SD
TAK(mmol Trolox equivalent/L)	50	0.48	1.04	0.72	0.11
ÜA (mg/dL)	50	1.14	8.91	3.48	1.74
GPx (U/L)	50	3.14	36.56	13.22	7.52
Tükürük akış hızı (mL/dk)	50	0.10	0.60	0.26	0.13

Tablo 4.6. Kontrol grubunun TAK, ÜA, GPx ve tükürük akış hızlarının ortalama (x), standart sapma (SD), minimum ve maksimum değerleri.

	n	Minimum	Maksimum	x	SD
TAK(mmol Trolox equivalent/L)	25	0.40	1.18	0.69	0.17
ÜA (mg/dL)	25	1.89	8.37	3.67	1.71
GPx (U/L)	25	4.00	33.07	18.28	7.05
Tükürük akış hızı (mL/dk)	25	0.10	1.60	0.39	0.32

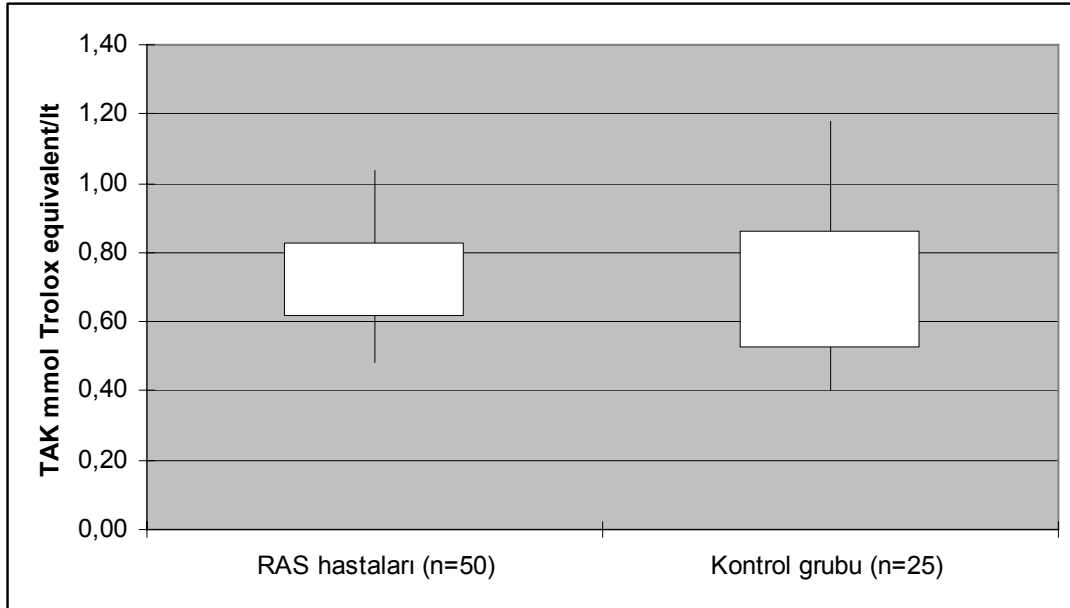
Tablo 4.7. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük akış hızı, TAK, ÜA ve GPx değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

	RAS n=50, x±SD	Kontrol n=25, x±SD	Test değeri	p
TAK (mmol Trolox equivalent/L)	0.72±0.12	0.69±0.17	t=0.954	0.343
ÜA (mg/dL)	3.43±1.80	3.67±1.71	t=-0.432	0.667
GPx (U/L)	13.22±7.52	18.28±7.05	t=-2.805	0.006*
Tükürük akış hızı (mL/dk)	0.26±0.13	0.39±0.32	Z=-1,785	0.074

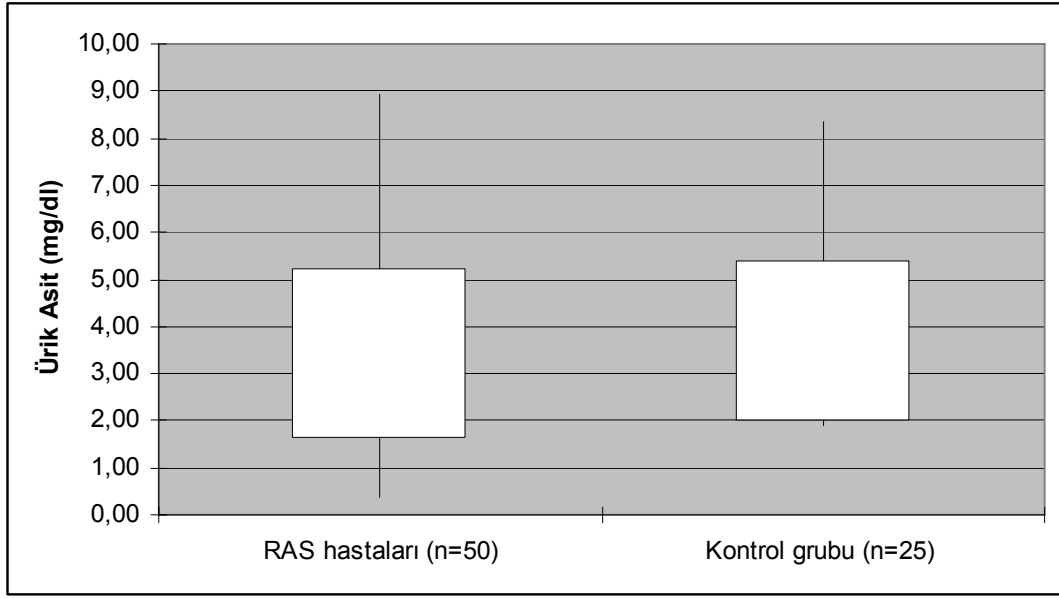
*: p<0.05

t: Student-t testi

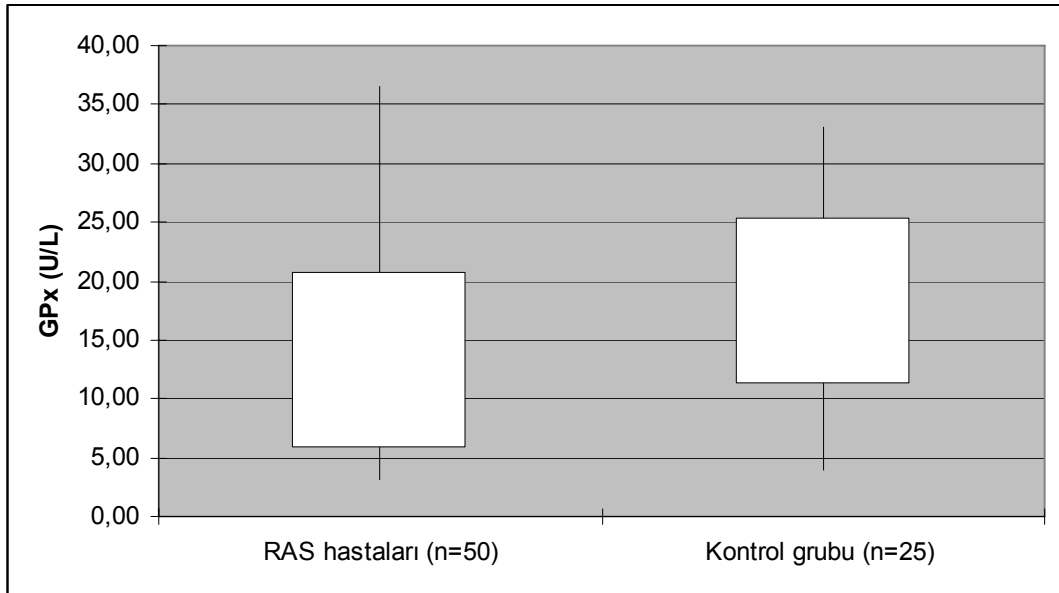
Z: Mann-Whitney U testi



Şekil 4.3. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük TAK' ının dağılımı.



Şekil 4.4. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük ÜA seviyelerinin dağılımı.



Şekil 4.5. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük GPx aktivitelerinin dağılımı.

RAS hastalarında cinsiyete bağılı olarak tükürük TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.(Tablo 4.8)

Tablo 4.8. RAS hastalarında cinsiyete bağılı olarak TAK, ÜA ve GPx seviyelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması.

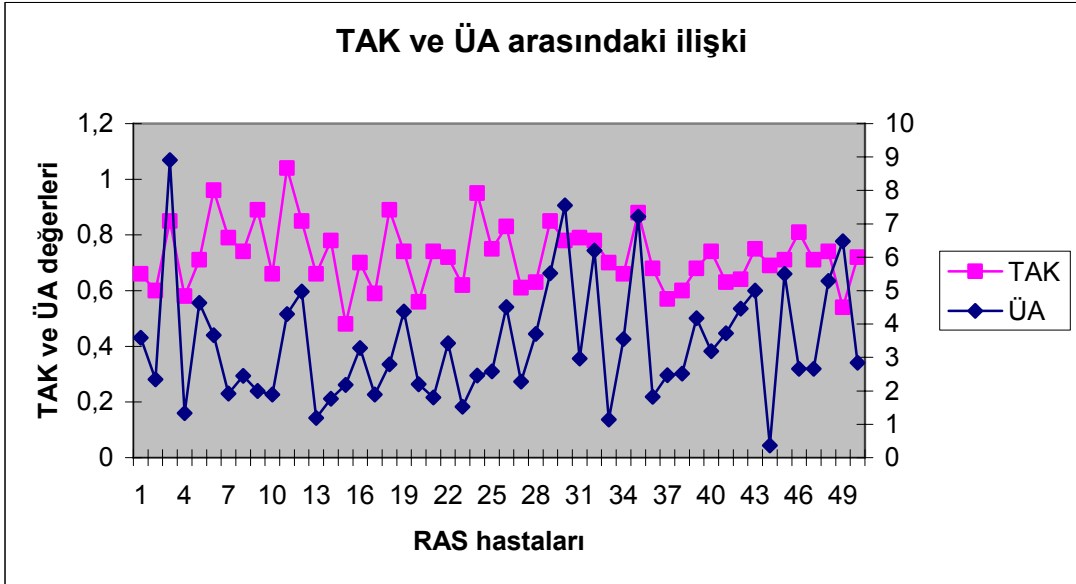
	Erkek	Kadın	t	p
	n=23, x±SD	n=27, x±SD		
TAK (mmol Trolox equivalent/L)	0.75±0.13	0.70±0.10	0.742	p>0.05
ÜA (mg/dL)	3.07±1.36	3.84±2.16	0.066	p>0.05
GPx (U/L)	12.28±7.64	14.33±7.39	0.853	p>0.05

RAS hastalarının tükürük ÜA seviyesiyle TAK arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi. Diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. (Tablo 4.9, Şekil 4.6).

Tablo 4.9. RAS hastalarında TAK, ÜA ve GPx arasındaki korelasyon.

	TAK	ÜA	GPx
TAK Pearson korelasyon (n=50)	1.00		
ÜA Pearson korelasyon (n=50)	r=0.309*	1.00	
GPx Pearson korelasyon (n=50)	r=0.016	r=0.167	1.00

* korelasyon p < 0.05 seviyesinde önemli



Şekil 4.6. RAS hastalarında TAK ve ÜA arasındaki ilişki.

5. TARTIŞMA

RAS, genel populasyonun %5-25'ini etkileyen en sık görülen oral ülseratif hastalıklardan birisidir.¹⁻⁵ Çocuklukta oral ülserasyonların en sık görülen formu RAS'tır.⁹⁸ Çalışılan gruba bağlı olarak RAS'ın prevalansı %5-66 arasında değişebilir.¹ Hastalığın başlama yaşı genelde 2. dekattır.¹ Bizim çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak hastalığın ilk ortaya çıktığı dönem %48 gibi büyük bir oranla 2. dekat olarak tespit edildi.

1965'te Ship RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü olduğunu göstermiştir.⁹⁹ RAS hastalarının %40'ından fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS vardır.^{1,2,6} Çocuklarda hastalığın prevalansı ebeveynlerin hiçbirinde, birinde veya her ikisinde olmasından etkilenmektedir. Ebeveynlerin her ikisinde RAS hikâyesi olduğunda çocuklarda görülme olasılığı %90'a ulaşırken, ebeveynlerin hiçbirinde RAS olmadığı durumda bu oran %20'ye düşmektedir.¹⁰⁰ Ailesel hikâyesi olmayanlarla karşılaştırıldığında, pozitif aile hikâyesi olanlarda ülserler daha erken yaşlarda başlar ve semptomlar daha ciddi olabilir. Çalışmamızda da RAS hastalarının %42'sinde pozitif aile hikâyesi olduğunu tespit ettik. Ayrıca ebeveynlerinde RAS hikâyesi olan hastalarda RAS'ın rekürrens sıklığı daha fazlaydı. Bu açıdan bulgularımız literatürle uyumludur.

Belli populasyonlarda hastalığın prevalansının artması genetik olduğu kadar, sosyal sınıf, beslenme tipi ve o toplumun alışkanlıklarıyla da ilişkili olabilir. Buna rağmen RAS ve HLA (human lökosit antijeni) antijenleri veya halotipleri arasında belirgin bir ilişkinin gösterildiği bir çalışma yoktur.¹⁹ Bu, yetersiz hasta sayısından, araştırılan hastaların değişik etnik geçmişlerinden veya RAS için immunogenetik bir kaynak olmamasından kaynaklanabilir.

MİRAS, RAS'ın en sık görülen tipidir, tüm aftöz lezyonların %75-85'ini oluşturur.^{1,2,6} Bizim çalışmamızdaki lezyonların tümünü minör aftöz ülserler oluşturmaktaydı. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak aftöz ülserlerin en sık görüldüğü bölgelerin labial mukoza, bukkal mukoza, dilin ventral yüzü veya kenarları nadir olarak da keratinize diş eti ve damak olduğunu bulduk.^{1,2,6,19}

Uyarılmamış tükürüğün oral immünite, mine bütünlüğü ve oral mukozanın ıslak tutulması üzerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Yetersiz tükürük akışı diş çürükleri, mukozal bozulma ve ağız kuruluğuna sebep olur.¹⁰¹ Stomatitlerin tükürük salgısının artmasına sebep olduğu düşünülmesine rağmen biz bu çalışmada RAS hastalarının ve kontrol grubunun uyarılmamış tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Gandara ve arkadaşları¹⁰² oral liken planuslu (OLP) hastalar ile sağlıklı bireyler arasında yaptıkları bir araştırmada, her iki grupta da uyarılmış ve uyarılmamış tükürük akış hızları arasında bir değişiklik bulamamışlardır. Sistig ve arkadaşları³⁹ da RAS, OLP ve oral candida hastalarının tükürük akış hızlarını kontrol gruplarıyla karşılaştırdıklarında önemli bir fark bulamamışlardır. Bu açıdan bulgularımız yukarıdaki çalışmalarla uyumludur.

Çalışma grubuna dahil ettiğimiz tüm bireyler sigara içmeyen kişilerden oluşmaktaydı. Sigaranın aftöz ülserler üzerine önleyici etkisi olduğunu gösteren birçok çalışma vardır.^{1,2,40,41} Nitekim kliniğimizde elde ettiğimiz gözlemlerimiz de bunu doğrulamaktadır. Çünkü aft şikâyetiyle bize başvuran hastalar çok büyük bir oranla sigara içmeyen veya sigarayı bırakmış kişilerdir. Sigaranın tükürük antioksidanları üzerine olan etkileri ilerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

Uzun bir süre boyunca RAS'ın sebebi olarak mikrobiyal ajanlar düşünülmüştür. 1963'de Barile ve arkadaşları¹⁰³ bir aftöz ülserden *S. sanguis* izole etmişlerdir, ama

daha sonra Hoover ve Greenspan¹⁰⁴ bunun *S. mitis* olduğunu bulmuştur. Bazı çalışmalar RAS hastalarında viridans streptokoklara karşı yükselmiş serum antikor titreleri bulmuşken, bazı çalışmalar da bunu doğrulayamamıştır.^{1,5,105} Riggio ve arkadaşları¹⁰⁵ 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında aftöz ülserlerden aldıkları biyopsilerde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanarak *S. oralis* varlığını araştırmışlar. Fakat kontrol grubuyla RAS hastaları arasında belirgin bir fark bulamamışlardır.

RAS'ın etiolojisinde *Helicobacter pylori*'nin de rolü olabileceği düşünülmüştür. Birek ve arkadaşları³⁰ 1999'da PCR kullanarak 32 RAS lezyonunun 23'ünde *H. pylori* tespit etmişlerdir. Ama Shimoyama ve arkadaşları³¹, Riggio ve arkadaşları¹⁰⁶ ile Victoria ve arkadaşları¹⁰⁷ ise oral ülserler ve *H. pylori* arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Zaten *H. pylori* sağlıklı kişilerin oral floralarında ve dental plaklarında bulunabilen bir bakteridir. Kaldı ki bu çalışmalar yapıldığında lezyonların tükürükle kontamine olabileceği de unutulmamalıdır. Yani *H. pylori*'nin RAS etiolojisindeki rolü tartışmalıdır.

Birçok araştırmacı RAS'ın etiolojisinde viral sebeplerin olabileceğini düşünmüştür. Sallay ve arkadaşları¹⁰⁸ 1973 yılında oral aftlardan adenovirüs izole etmişlerdir. Ama RAS hastalarında adenovirüslere karşı herhangi bir antikor cevabı bulunamamıştır. Studd ve arkadaşları¹⁰⁹ 11 oral aftın sadece 2'sinde PCR kullanarak HSV-1 DNA'sı tespit etmişlerdir. Pedersen ve Hornsleth³² RAS hastalarında VZV ve CMV'ye karşı oluşan IgM ve IgG antikor seviyelerini yüksek bulmuşlardır. Ayrıca Pedersen¹¹⁰ lezyonel dokularda PCR kullanarak VZV DNA'sı tespit etmiştir. Brice ve arkadaşları¹¹¹ ise RAS hastalarında PCR kullanarak yaptıkları çalışmalarında lezyonel dokularda CMV'nin lokal taşınmasında herhangi bir artış bulamamışlardır. HHV-6 ve HHV-7 ve RAS arasında belirgin bir ilişkinin gösterildiği bir çalışma yoktur.

Ghodratnama ve arkadaşları³³ 21 RAS lezyonunun sadece 6'sında Human-Herpes-Virüs (HHV)-6 DNA'sı bulmuşlardır.

Di Alberti ve arkadaşları¹¹² HIV ile ilişkili oral ülserlerde HHV-8 DNA'sı olduğunu göstermişlerdir. Ama herpes virüslerinin oral lezyonlarda saptanması klinik bir gösterge olamaz. Çünkü bu virüsler genelde latent kalırlar ve sağlıklı kişilerin oral sıvılarında da bulunabilirler. Ayrıca bu çalışmalar sırasında da kontaminasyon olabileceği ihtimali unutulmamalıdır. Sonuç olarak RAS'ın etiolojisinde virüslerin rolü tartışmalıdır. RAS'ta enfeksiyöz etiyojijiyi destekleyen herhangi bir epidemiyolojik veri olmadığından viral tutulum sadece RAS için immun bozukluk yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir, etiyojijik bir faktör değildir.

RAS'ın patogenezi, primer sebeplerini ve tetikleyen faktörleri daha iyi anlamaya ihtiyaç vardır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar genelde RAS'ın etiolojisinden çok immunopatogenezi üzerine yoğunlaşmıştır. Lokal ve sistemik immun cevap bozukluklarının RAS üzerine etkili olduğunu belirten birçok çalışma vardır. RAS, keratinositler arasında adhezyon kaybı ve T lenfositlerin epitelyal hücrelerin lizisleri sonucu oluşan epitelyal antijenlere karşı verdiği immunolojik cevapla ilişkili bir bozukluktur.² RAS'ın immunopatogeneziinde büyük bir oranla T hücreleri yani hücrel immunitenin rol aldığı düşünülmektedir.

Lukac ve arkadaşları¹¹³ oral mukoza hastalıklarında tükürükte polimorf nükleuslu nötrofillerin fagositik aktivitelerinde ve yutma kabiliyetlerinde bir azalma olduğunu bulmuşlardır. Savage ve arkadaşları¹¹⁴, Landesberg ve arkadaşları¹¹⁵ ile Freysdottir ve arkadaşları¹¹⁶ RAS hastalarının periferik kanlarında CD4+ (yardımcı T lenfositler) seviyesini azalmış, CD8+ (baskılayıcı T lenfositler) seviyesini ise normal veya çok az bir farkla yüksek bulmuşlardır. Bu da RAS hastalarında CD4/CD8 oranının

düşük olduğunu göstermektedir. Sistig ve arkadaşları¹¹⁸ da RAS hastalarının aktif safhalarında CD19 (B lenfosit), CD3 (total T lenfosit), CD4 seviyelerini düşük, CD8 (baskılayıcı T lenfositler) seviyesini ise değişmemiş bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada akut RAS dönemindeki hastalarda fagositik hücrelerin spontan migrasyon ve yutma fonksiyonlarında baskılanma olduğu bulunmuştur.

Antikora bağımlı hücrel sitotoksitede rol alan $\gamma\delta$ T hücrelerine normal sağlıklı oral mukozada pek rastlanılmaz. Bu hücreler epitelyal büyüme ve epitelyal bütünlüğün korunmasıyla ilişkilidirler. $\gamma\delta$ T hücreleri, interferon (IFN)- γ ve tümör nekrotizan faktör (TNF)- α gibi sitokinleri üretme yeteneğine sahiptirler. Freysdottir ve arkadaşları¹¹⁶ Behçet hastalarında ve RAS hastalarının aktif ülser dönemlerinde $\gamma\delta$ T hücrelerinde artış tespit etmişlerdir. Bazrafshani ve arkadaşları¹¹⁸ minör aftöz ülseri olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, RAS hastaları ve kontrol grubu arasında TNF- α ve TNF- β seviyelerinde belirgin bir fark bulamamışlardır. Buno ve arkadaşları¹¹⁹ RAS hastalarının lezyonel biyopsilerindeki interlökin (IL)-2, IL-4, IL-5, IL-10, IFN- γ , TNF- α gibi lenfokinlerin oranlarını non-lezyonel biyopsilerden daha yüksek bulmuşlardır. Stenman ve Heyden¹²⁰ histokimyasal araştırmalarında suprabazal epitel hücrelerinde erken dejenerasyon olduğunu belirtmişlerdir. Ueta ve arkadaşları¹²¹ RAS hastalarında lenfokinlerin killer aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Ama fagositoziste veya doğal öldürücü (natural killer; NK) hücrelerin aktivitelerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu gibi çalışmalar RAS'ın oral lezyonlarında epitelde artmış bir immun cevap olduğunu göstermektedir.

RAS'ın humoral immüniteyle de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar RAS hastalarının serumlarında immunglobülin seviyelerinde artış olduğunu tespit etmişken, bazı araştırmacılar da RAS hastalarında immunglobülin

seviyelerini normal veya düşük bulmuşlardır.^{1,2,5} Porter ve arkadaşları¹²² 71 RAS hastasında yaptıkları çalışmalarında serum IgG₁, IgG₂, IgG₃ ve IgG₄ seviyelerinde herhangi bir fark bulamamışlardır. Vicente ve arkadaşları¹²³ ise daha sonra yaptıkları bir çalışmada hastalığın remisyon döneminde serum IgG₂ seviyesini düşük bulmuşlardır. Ayrıca Sistig ve arkadaşları³⁹ RAS hastalarının tükürüklerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında akut fazda IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ ve IgA₂ seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır.

Hastalığın etiolojisiyle ilişkili olduğu düşünülen faktörler serbest radikal formasyonunu tetikleyerek direkt veya indirekt olarak organizmanın oksidan/antioksidan dengesini değiştirebilir. Serbest radikallerin oral mukozaya olan ataklarının enfeksiyondan kansere kadar değişik sonuçlara sebep olabileceği belirtilmiştir.^{13,56,64,70} Nükleik asitlerin SOR ile oksidatif hasara uğraması normal hücrelerin malign hücrelere dönüşmesine sebep olabilir. Yang ve arkadaşları oral squamous-cell karsinoma biyopsilerinde yaptıkları çalışmalarında tümör hücrelerinde normal hücrelere göre ve kötü diferansiye hücrelerde iyi diferansiye hücrelere göre antioksidan enzim seviyelerini daha düşük bulmuşlardır.⁷⁰

Son 10 yılda tükürüğün diagnostik bir sıvı olarak kullanımı gittikçe önem kazanmaktadır. Otoimmün bozukluklar, kardiovasküler hastalıklar, endokrinoloji, infeksiyöz hastalıklar, nefroloji, onkoloji, psikiyatri, farmakolojide ilaç metabolizmalarının monitorizasyonunda ve daha birçok alanda tükürüğün tanı aracı olarak kullanılması yaygınlaşmaktadır.¹²⁴ Tükürük, invaziv olarak elde edilen kanın aksine kolaylıkla elde edilebilir, birçok hastalığın teşhisinde ve prognozunda kan yerine iyi bir alternatif olabilir.

Birçok çalışmada serbest radikal metabolizması ve oral enflamatuar durumlar arasında bir ilişki olabileceği rapor edilmiştir. Bu yüzden RAS hastalarında da oksidan/antioksidan sistemler araştırılmaktadır. Bu metodoloji daha önce enflamatuar barsak hastalıkları, psöriazis gibi değişik enflamatuar durumları araştırmak için de kullanılmıştır.¹²⁵ Jahanshahi ve arkadaşları¹²⁶ ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olan kişilerin tükürüklerinde lipid peroksidasyonunu kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada Crohn hastalığı olan kişilerin tükürük antioksidan kapasiteleri diğerlerine kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Nagler ve arkadaşları¹²⁷ romatoid artriti olan hastaların tükürük antioksidan kapasitelerini kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Romatoid artritli hastaların tükürük antioksidan kapasitelerindeki artış romatoid artritte genel olarak plazma antioksidanlarının da artmasından kaynaklanabilir. Romatoid artritte tükürük bezlerinin de etkilendiği bilinmektedir. Romatoid artrit hastalarının %20'sinde aynı zamanda sekonder Sjögren sendromu vardır.¹²⁷ Romatoid artrit hastalarında tükürük antioksidan kapasitesindeki artışın sebebi tükürük bezlerinin oksidatif strese karşı kendilerini savunma mekanizması olabilir.

Ciddi patolojik durumlarda ve kronik hastalıklarda SOR'un üretimi veya yetersiz temizlenmelerinin rolü olduğu düşünülmektedir. SOR'un artmış aktivitesi tüm hücrelerde lipid peroksidasyonu ile hücre hasarına sebep olur. Örneğin diabetik hastalarda SOR üretiminin arttığı ve antioksidan savunma sisteminin bozulduğu rapor edilmiştir. Astanceie ve arkadaşları¹²⁸ insüline bağımlı diabetik hastaların tükürüklerinde TAK ve oksidatif stresi yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre Tip 1 diabet hastalarında oksidatif stres artmıştır, ama buna bir refleks olarak antioksidan kapasite de

artmıştır. Artan antioksidan potansiyel hastaları serbest radikallerin sebep olduğu hasara karşı korumaktadır.

Çalışmamızda RAS ile antioksidan sistem arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını araştırmak için tükürüğü kullandık. Tükürük yiyecek, içecek veya inhalasyon yoluyla vücudumuza giren yabancı maddelerle karşılaşan ilk biyolojik ajandır ve serbest radikallere karşı ilk savunma basamağıdır. Tükürüğün antikarsinojenik kapasitesi de vardır. Dayan ve arkadaşları¹²⁹ 1997’de hayvan modellerinde tükürüğün antikarsinojenik kabiliyetini göstermişlerdir. Bu çalışmada tavşanlarda tükürüğün dil kanserinin başlamasını ve ilerlemesini önlediği gösterilmiştir.

Tükürüğün antioksidan kapasitesini analiz etmek için tüm ve uyarılmamış tükürük daha uygundur. Çünkü tüm tükürük diş eti oluğu sıvısını, bağışıklık hücrelerini ve doku metabolitlerini içerir ve intraoral durumu tam olarak gösterir.⁵⁶ Ayrıca tükürüğü uyarmak akış hızını ve diş eti oluğu sıvısını artırır ve tükürüğü dilue eder. Sonuçta tükürükteki antioksidanlarının konsantrasyonlarının hatalı çıkmasına sebep olabilir.

Hasta ve kontrol gruplarımızı periodontal olarak sağlıklı, sigara ve alkol kullanmayan kişilerden seçtik. Wei ve arkadaşları⁶⁷ periodontitisli hastaların diş eti oluğu sıvılarında GPx aktivitesini daha yüksek bulmuşlardır. Sculley ve Langley-Evans¹³⁰ periodontal hastalığın şiddetine bağlı olarak tükürük total antioksidan kapasitesinin ve ÜA seviyesinin azaldığını bulmuşlardır. Baltacıoğlu ve arkadaşları⁵⁸ kronik periodontitisi olan post menapozal dönemdeki kadınların gingival sıvılarındaki total antioksidan seviyenin belirgin bir şekilde azaldığını bulmuşlardır. Brock ve arkadaşları⁵⁹ periodontitisi olan bireyler ile sağlıklı bireylerin tükürük antioksidan kapasitelerinde anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Buduneli ve arkadaşları⁵⁶ sistemik olarak sağlıklı gingivitis hastalarında sigaranın tükürüğün antioksidan kapasitesine herhangi bir etkisi olmadığını bulmuşlardır.

Charalabopoulos ve arkadaşları⁵⁷ sigara içen bireylerin plazma TAK'ını kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında daha yüksek bulmuşken tükürük TAK'ında belirgin bir fark bulamamışlardır.

Zappacosta ve arkadaşları¹⁴ sigara içen ve içmeyen bireylerin tükürük ÜA konsantrasyonlarında ve TAK'da anlamlı bir fark bulamamışken, sigara içenlerde glutatyon konsantrasyonunu daha yüksek bulmuşlardır.

Kanehira ve arkadaşları¹³¹ sigara içen ve içmeyen bireyler üzerinde yaptıkları çalışmalarında tiyosiyanat ve SOD miktarını sigara içenlerde, peroksidaz ve GPx değerlerini ise sigara içmeyenlerde yüksek bulmuşlardır. Artmış SOD aktivitesi H₂O₂ üretiminin artmasına sebep olduğu için oksidatif strese karşı koruyucu mekanizma olarak düşünülebilir. Bilindiği gibi GPx, glutatyon varlığında H₂O₂'yi su ve oksijene dönüştürür. H₂O₂'nin detoksifikasyonu süresince indirgenmiş glutatyon tüketimi de artar ve artmış H₂O₂ detoksifikasyonu için yeterli miktarda GPx sağlanamaz. Yani GPx aktivitesi düşük olur. Sigaranın direkt antioksidanlar üzerindeki yok edici etkisine ilaveten, sigara ve tütün kaynaklı enflamasyondan orijin alan oksidatif türler de doku hasarına sebep olabilir.

Guemouri ve arkadaşları¹³² alkol tüketimi ile plazma GPx aktivitesi arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Sigara, alkol ve periodontal hastalıkların antioksidan sistem üzerine olan bu muhtemel etkilerini düşünerek çalışmanın güvenilirliği açısından sigara ve alkol kullanan bireyleri ve periodontal hastalığı olanları çalışmamıza dahil etmedik.

Periodontal problemlerin yanı sıra çürük aktivitesi ile tükürük antioksidanları arasında ilişki olabileceği ileri sürülmektedir. Tulunoğlu ve arkadaşları¹³³ çürük dişleri olan çocuklardaki TAK'ın çürüksüz çocuklardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu nedenle ağızda tedavi gerektiren çürük dişleri olan bireyler de çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Yukarıdaki bölümlerde belirttiğimiz gibi kanser, enflamatuvar barsak hastalıkları, diyabet ve daha birçok sistemik hastalığın tükürüğün antioksidan seviyelerinde değişikliğe yol açabilme ihtimalinden dolayı herhangi bir sistemik veya kronik hastalığı olan kişileri çalışmamıza dahil etmedik. Antioksidan seviyeleri üzerine etkili olabileceği bildirilen bir diğer faktör de ilaç kullanımınıdır. Amoksisilin, karbamezepin veya progesteron gibi ilaçların kullanımında TAK'ın düştüğü ifade edilmiştir.¹³⁴ Bu nedenle çalışmamıza dahil edilen bireylerin son 3 ayda herhangi bir ilaç kullanmamış veya halen kullanmıyor olmalarına dikkat edilmiştir.

Çalışmamızda cinsiyete bağlı olarak kadın ve erkeklerin tükürük antioksidan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulmadık. Buduneli ve arkadaşları⁵⁶ sigara içen ve gingivitis olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında erkeklerin tükürük antioksidan kapasitelerini daha yüksek bulmuşlardır. Brock ve arkadaşları⁵⁹ ile Sculley ve Langley-Evans¹³⁰ da aynı şekilde hem periodontitis hastalarında hem de kontrol grubunda erkeklerde uyarılmamış tükürük total antioksidan kapasitesini daha yüksek bulmuşlardır. Akalın ve arkadaşları¹³⁵ ise kronik periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında hasta ve kontrol gruplarının tükürük total antioksidan kapasitelerinde cinsiyete bağlı olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yukarıdaki çalışmalarda genelde periodontal enfeksiyonu olan veya sigara içen hastalar kullanılmıştır.

Çalışmamızda tükürüğün total antioksidan kapasitesi Özcan Erel tarafından geliştirilen yöntemle ölçülmüştür.⁸⁷ Total antioksidan durumu ölçmek için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ama kabul edilmiş referans bir metod yoktur. TAK ölçümünde en sık kullanılan yöntemler kolorimetrik, floresans ve kemilüminesans metodlarıdır.^{86,87,136} Floresans ve kemilüminesans metodlar komplike tekniklerdir. ABTS⁺ tabanlı ölçümler en sık kullanılan kolorimetrik TAK ölçüm metodlarıdır. Bu çalışmada da ABTS⁺ kullanılarak tükürük TAK'ı tespit edilmiştir. Bu teknik bilirubin, ÜA, vitamin C, polifenoller ve proteinlerin antioksidan etkilerini saptamada daha hassastır. Ayrıca hızlı, kolay, stabil, güvenilir, ekonomik ve ful otomatik bir yöntemdir. Reaktiflerin hazırlanması kolaydır ve uzun bir süre stabiliteğini koruyabilirler.⁸⁷

Saral ve arkadaşları¹³⁷ RAS hastalarının tükürük ve kan örneklerinde non enzimatik antioksidan parametreleri araştırmışlar. RAS hastalarında antioksidan vitaminler olan A, E ve C vitaminlerini kontrol grubundan daha düşük, lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan malondialdehit seviyesini ise kontrol grubundan daha yüksek bulmuşlardır. Bu da RAS hastalarında non-enzimatik antioksidan savunma sisteminin bozulduğunu gösterir. Yine aynı çalışmada tükürük ve kandaki non-enzimatik antioksidan parametreler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu da diagnostik bir sıvı olarak tükürüğün önemine ışık tutabilir.

Gündüz ve arkadaşları¹⁷ Behçet hastalarının ve RAS hastalarının eritrositlerinde antioksidan enzimlerden SOD ve katalaz aktivitelerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Çimen ve arkadaşları¹²⁵ RAS hastalarının eritrosit ve plazma örneklerinde enzimatik antioksidan parametreleri araştırmışlardır. RAS hastalarında katalaz ve GPx aktivitelerini ve total antioksidan potansiyeli daha düşük, SOD aktivitesini ise

değişmemiş bulmuşlardır. RAS hastalarının ve kontrol grubunun eritrosit malondialdehit seviyeleri arasında da anlamlı bir fark bulamamışlardır. Plazmada ise RAS hastalarında malondialdehit seviyesinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu da RAS hastalarında lipid peroksidasyonunun yüksek olduğunu gösterir. Hasta grubunda katalaz ve GPx aktivitelerindeki düşüşün sebebi H₂O₂ gibi serbest radikallerin artışına bağlı olarak bu enzimlerin tüketiminin artması olabilir. Biz de RAS hastalarının tükürüklerinde GPx aktivitesini kontrol grubundan daha düşük bulduk. Bu araştırmacılarda GPx aktivitesini bizimle aynı yöntemi yani Paglia ve Valentine'nin⁹⁷ yöntemini kullanarak tespit etmişlerdir.

Lewkowicz ve arkadaşları¹³⁸ RAS hastalarının aktif ülser dönemlerini ve remisyon dönemlerini kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında serumlarındaki total antioksidan durumu daha düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük TAK'ları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. Yaptığımız literatür taramasında RAS hastalarının tükürük TAK'ını araştırmaya yönelik başka bir çalışmaya rastlamadık. Yukarıdaki çalışmalar genelde RAS hastalarının kan örneklerinde yapılmış çalışmalardır. Bizim çalışmamız ise RAS hastalarının tükürük numuneleri üzerinde yürütülmüştür. Numune olarak tükürüğü tercih etmemizin sebebi diagnostik bir sıvı olarak tükürüğün öneminin artması ve tükürüğün serbest radikallere karşı ilk savunma basamağı olmasıdır. Ayrıca tükürüğün SOR üretimini engellediği de rapor edilmiştir.¹³

Karıncaoğlu ve arkadaşları¹³ RAS hastalarının plazma ve tükürüklerinde antioksidan enzimler olan SOD, GPx ve katalaz aktivitelerini ve tükürük ÜA seviyelerini incelemişlerdir. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Biz de

çalışmamızda Karıncaoğlu ve arkadaşlarına¹³ benzer şekilde RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamadık. ÜA hidroksil, superoksit ve peroksinitrit, singlet oxygen gibi serbest radikalleri bastırmada etkilidir ve lipid peroksidasyonunun önlenmesinde koruyucu bir fizyolojik rolü vardır.^{79,82-84}

Çalışmamızda Tablo 4.8'de görüldüğü gibi TAK ve ÜA seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon ($p < 0.05$) tespit ettik. ÜA zaten tükürükteki en önemli antioksidan moleküldür ve tükürük TAK'ının %70-85'ini oluşturur.^{9,11-14,83} Dolayısıyla TAK ve ÜA seviyesi arasında böyle bir korelasyon olması beklenen bir sonuçtur.

Karıncaoğlu ve arkadaşlarına¹³ benzer şekilde biz de çalışmamızda RAS hastalarının tükürüklerindeki GPx aktivitelerini kontrol grubundan düşük bulduk. RAS'ın patogenezinde enflamasyonun rolü birçok yazar tarafından belirtilmiştir.³⁹ T lenfositler başta olmak üzere mast hücreleri, nötrofiller, fagositler gibi immun sistemin savunma hücreleri RAS lezyonlarına infiltre olmuşlardır.^{1-5,13} Bu immun hücrelerin mikrobisidal aktiviteleri, sitotoksik aktiviteleri, lenfoproliferatif cevapları ve daha birçok savunma fonksiyonları serbest radikal formasyonunun artmasına sebep olur.^{13,139} Bu serbest radikallerden süperoksit radikali hücrede enerji metabolizmasında oksidasyon sırasında ya da oksidazlar gibi bazı enzimlerin aktivitesi sonucu oluşur ve SOD aktivitesiyle elimine edilir. SOD aktivitesinin artması ise H_2O_2 miktarının artmasına sebep olur. Çünkü H_2O_2 , bu dismutasyon reaksiyonunun son ürünüdür. H_2O_2 , serbest radikal değildir fakat geçiş metal iyonları varlığında en reaktif ve toksik serbest oksijen radikali olan $\cdot OH$ 'in kaynağını oluşturması açısından önemlidir. Ayrıca, H_2O_2 özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturur. Bu formdaki demir çok

güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilir. Oksitleyici özellikleri nedeniyle, biyolojik sistemlerde oluşan H_2O_2 'nin $OH\cdot$ 'e dönüşmeden derhal ortamdan uzaklaştırılması gerekir. Şekil 2.4'ten de hatırlayacağımız gibi, bu görevi hücrelerdeki önemli antioksidan enzimler olan katalaz ve peroksidaz enzimleri yerine getirir. GPx, H_2O_2 'in detoksifikasyonundan sorumlu olan anahtar enzimdir. H_2O_2 'yi glutasyon varlığında moleküler oksijen ve suya dönüştürür. Lezyon bölgesinde artmış H_2O_2 'nin GPx tarafından detoksifikasyonu süresince indirgenmiş glutasyon tüketimi de artar ve artmış H_2O_2 detoksifikasyonu için yeterli miktarda GPx sağlanamaz. Bu mekanizma H_2O_2 konsantrasyonunun fazla olduğu durumlarda uzun süre yeterince hızlı bir şekilde gerçekleşemez. Yeterli miktarda glutasyonun sağlanamaması kadar bölgedeki serbest radikallerin glutasyon ve GPx'e olan oksidatif hasarları da GPx aktivitesinin azalmasına sebep olabilir. Mates⁷², GPx aktivitesinin H_2O_2 ve diğer SOR tarafından kontrol edildiğini rapor etmiştir. Zaten GPx düşük H_2O_2 konsantrasyonlarında etkili olup, lipid hidroperoksitlerini uzaklaştırmada katalazdan daha önemli bir rol oynamaktadır ve oksidatif toksisiteye karşı katalazdan daha fazla koruyucudur. Katalaz ise yüksek H_2O_2 konsantrasyonlarında etkilidir.⁶ Dolayısıyla H_2O_2 konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda GPx aktivitesi de azalır. RAS hastalarında GPx aktivitesinin düşük oluşu ortamda dokular için toksik bir bileşik olan H_2O_2 miktarının fazla olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak RAS hastalarında tükürüğün total antioksidan kapasitesinde ve total antioksidan kapasitenin majör komponenti olan ÜA seviyesinde herhangi bir değişiklik yoktur. Fakat H_2O_2 'nin detoksifikasyonundan sorumlu enzim olan GPx'in aktivitesi düşmüştür. Bu sistemlerin RAS etiyolojisindeki rolünü tespit etmek için ilave çalışmalara da ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

1. RAS, dünyada en sık görülen oral ülseratif hastalıklardan biri olmasına ve bu konuda yapılan birçok çalışmaya rağmen kesin etiyojisi bulunamamıştır. Muhtemelen birçok predispozan faktörle birlikte etiyojisi multifaktöryeldir.
2. Serbest radikaller birçok enflamatuar oral patolojide rol almaktadır. Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı memeliler gelişmiş antioksidan savunma sistemlerine sahiplerdir.
3. Tükürük serbest radikallere karşı ilk savunma basamağıdır. Yapılan çalışmalar diagnostik bir sıvı olarak tükürüğün önemini artırmıştır. Tükürük, invaziv olarak elde edilen kanın aksine kolaylıkla elde edilebilir, birçok hastalığın teşhisinde ve prognozunda kan yerine iyi bir alternatif olabilir.
4. Literatürde RAS hastalarının tükürük TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktivitesini ölçmeye yönelik başka bir çalışma yoktur. Bu açıdan bu çalışma bir ilktir.
5. RAS hastalarının ve kontrol grubunun tükürük TAK ve ÜA seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
6. ÜA tükürükteki major antioksidan moleküldür. RAS hastalarının tükürük TAK'ı ve ÜA seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.
7. RAS hastalarının tükürüklerinde GPx aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Bu da mukoza için toksik bir bileşik olan H₂O₂'nin ortamda fazla olduğunu gösterir.
8. RAS hastalarında cinsiyete bağlı olarak tükürük TAK, ÜA seviyesi ve GPx aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-234.
2. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ülcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15: 185-205.
3. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.
4. Porter SR, Leao IC. Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment. Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306.
5. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
6. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 18: 949-962.
7. Yıldırım A. İntakt ve adrenaletomili sıçanların ve eritrosit ve mide dokularında oksidan ve antioksidan parametrelerin araştırılması Uzmanlık tezi Atatürk Üniv. Tıp Fak. 2003.
8. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am. J Med.* 1991;91 (3C): 14-22.
9. Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 189-194
10. Hughes DA. Dietary antioxidants and human immun function. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2000; 25: 35-41.

11. Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick AZ. Characterization of the antioxidant profile of human saliva. *Free Radical Biol. & Med* 2002; 32(3): 268-277.
12. Moore S, Calder, Miller KA, Rice-Evans NJ. Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radical Research* 1994; 21: 417-425.
13. Karıncaoğlu Y, Batcıoğlu K, Erdem T, Eşrefoğlu M, Genç M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 7-12.
14. Zappacosta B, Persichilli S, De Sole P, Mordente A, Giardina B. Effect of smoking one cigarette on antioxidant metabolites in the saliva of healthy smokers. *Archives of Oral Biology* 1999; 44: 485-488.
15. Eshdat Y, Holland D, Faltin Z, Ben-Hayyim G. Plant glutathione peroxidases. *Physiol Plant.* 1997; 100: 234-240.
16. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur. J. Biochem.* 2000; 267: 4904-4911.
17. Gündüz K, Öztürk G, Sözmert EY. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behçet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2004; 29: 176-179.
18. Letsinger J.A, McCarty M.A, Jorizzo J. L. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500-508.
19. Porter SR, Hegarty A, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000; 18: 569-578.

20. Raborn GW, Grace MG. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(8):498-503.
21. Ghate JV, Jorizzo JL, Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 1-18.
22. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med.* 1976; 61(2): 170-178.
23. International Study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
24. Armstrong RB. Cutaneous aids in the diagnosis of oral ulcers. *Laryngoscope.* 1981;91:31-37.
25. Femiano F, Gombos F, Nonziata M, Espozito V, Scully C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 508-510.
26. Rodu B, Mattingly G. Oral mucosal ulcers: Diagnosis and Management. *J Am Dent Assoc.* 1992; 123: 83-86.
27. Porter SR, Kingsmill V, Scully C. Audit of diagnosis and investigations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76: 449-452.
28. Andrews VH, Hall HR. The effects of Relaxation/ Imagery training on recurrent aphthous stomatitis: A preliminary study. *Psychosom Med.* 1990; 52: 526-535.
29. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A₂₊₃ hot from recurrent aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol* 1983; 28(10): 917-922.
30. Birek C, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 197-203.

31. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. Helicobacter pylori in oral ulcerations. J Oral Sci 2000; 42: 225-229.
32. Pederson A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. J Oral Pathol Med. 1993; 22(2): 64-68.
33. Ghodrattnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. J Oral Pathol Med. 1997; 26(4): 192-197.
34. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. Acta Derm Venereol. 2003;83(6):469-70.
35. 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; 156: 33-38.
36. Heally CM, Tornhill MH. An association between recurrent orogenital ulceration and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol Med 1995; 24: 46-48.
37. Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou- Gauthier ML, Sparsa A. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case- control study. Br J Dermatol. 2000; 143: 1261-1265.
38. Boulinguez S, Sommet A, Bedane C, Viraben R, Bonnetblanc JM. Oral nicorandil- induced lesions are not aphthous ulcers. J Oral Pathol Med. 2003; 32: 482-485.

39. Sistig S, Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis.* 2002; 8: 282-286.
40. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 358-360.
41. Atkin PA, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.* 2002; 8: 173-176.
42. Krause I, Rosen Y, Kaplan I. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 193-196.
43. Pişkin S, Sayan C, Durukan N, Şenol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 66-67.
44. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut.* 1980; 21(3): 223-226.
45. Imai H, Motagi M, Mizuki N. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome) : a case report and literature review. *Am J Med Sci.* 1997; 314(5): 330-332.
46. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 36-40.
47. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody- dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthoous ulceration. *Clin Exp Immunol.* 1981; 44: 603-610.

48. Pederson A, Hougen HP, Kenrad B. T lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21: 176-180.
49. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medical herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 206-214.
50. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent.* 2002;50(2):157-166.
51. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(2):200-207.
52. Halliwell B, Murcia MA, Chirico S, Aoroma OI. Free radicals and antioxidants in food and in vivo: what they do how they work. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1995; 35(1-2): 7-20.
53. Malekiran AA, Ranjbar A, Rahzani K, Pilehvarian AA, Rezaie A, Zamani MJ, Abdollahi M. Oxidative stress in radiology staff. *Env Toxicol Pharmacol.* 2005;20: 215-218.
54. Yazıcı C, Köse K. Melatonin: Karanlığın antioksidan gücü. *Erciyes Üniv. Sağ. Bil. Derg.* 2004; 13(2): 56-65.
55. Sies H. Oxidative stress: Oxidants and antioxidants. *Exp Physiol.* 1997; 82: 291-295.
56. Budunelli N, Kardeşler L, Işık H, Willis CS, Hawkins SI, Kinane DF, Scott DA. Effects of smoking and gingival inflammation on salivary antioxidant capacity. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 159-164.

57. Charalabopoulos K, Assimakopoulos D, Karkabounas S, Danielidis V, Kiortsis D, Evangeleo A. Effects of cigarette smoking on the antioxidant defence in young healthy male volunteers. *Int J Clin Pract.* 2005; 59(1): 25-30.
58. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 385-392.
59. Brock GR, Butterworth CJ, Mathews JB, Chapple ILC. Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 515-521.
60. McCord JM. The evaluation of free radicals and oxidative stress. *Am J Med.* 2000; 108: 652-659.
61. Fridovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann NY Acad Sci.* 1999; 893:13-18.
62. Ziyatdinova GK, Voloshin AV, Gilmutdinov AKh, Budnikov HC, Ganeev TS. Application of constant-current coulometry for estimation of plasma total antioxidant capacity and its relationship with transition metal contents. *J Pharm Biomed Anal.* 2006 Mar 3;40(4):958-63.
63. Meneses SRP, Marques KL, Pires CK, Santos JLM, Fernandes E, Lima JLFC, Zagatto EAG. Evaluation of total antioxidant capacity by using a multipumping flow system with chemiluminescent detection. *Anal Biochem.* 2005 Oct 1;345(1):90-95.

64. Beevi SS, Rasheed AM, Geetha A. Evaluation of oxidative stress and nitric oxide levels in patients with oral cavity cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34(7):379-85.
65. Hoelz C, Bichler J, Ferik F, Simic T, Nersesyan A, Elbling L, Erhlich V, Chakraborty A, Knasmüller S. Methods for the detection of antioxidants which prevent age related diseases: A critical review with particular emphasis on human intervention studies. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56(2): 49-64.
66. Nakane T, Asayama K, Kodera K, Hayashibe H, Uchida N, Nakawaza S. Effect of selenium deficiency on cellular and extracellular glutathione peroxidases: Immunochemical detection and mRNA analysis in rat kidney and serum. *Free Radic Biol Med.* 1998; 27(9-10): 951-965.
67. Wei PF, Ho KY, Ho YP, Wu YM, Yang YH, Tsai CC. The investigation of glutathione peroxidase, lactoferrin, myeloperoxidase and interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: implications for oxidative stress in human periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2004; 39: 287-293.
68. Jefferies H, Coster J, Khalil A, Bot J, McCauley RD, Hall JC. Glutathione. *ANZ J. Surg* 2003; 73: 517-522.
69. Arthur JR. The glutathione peroxidases. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1825-1835.
70. Yang J, Lam EWN, Hammad HM, Oberley TD, Oberley LW. Antioxidant enzyme levels in oral squamous cell carcinoma and normal human oral epithelium. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31: 71-77.
71. Yalçın O, Karataş F, Erulaş FA, Özdemir E. The levels of glutathione peroxidase, vitamin A, E, C and lipid peroxidation in patients with transitional cell carcinoma of bladder. *BJU Int.* 2004; 93: 863-866.

72. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999; 32: 595-603.
73. Özvaran MK, Uğur-Chousein EG, Dilek İ, Demiryontar D, Özgel M, Tahaoğlu K, Baran R. Tüberküloz hastalarında ürik asit seviyelerinin değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2005; 16: 179-183.
74. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk faktor for cardiovascular disease. *QJM.* 2000; 93: 707-713.
75. Inoue K, Namiki T, Iwasaki Y, Yoshimura Y, Nakazawa H. Determination of uric acid in human saliva by high-performance liquid chromatography with amperometric electrochemical detection. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003; 785(1):57-63.
76. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler, Beşinci Baskıdan Çeviri. Ankara. Palme Yayıncılık. 2005: 422-426.
77. Onat T, Emerk K, Sözman EY. İnsan Biyokimyası. Ankara. Palme Yayıncılık. 2002: 369-372.
78. Bakan E. Klinik Biyokimya Laboratuar El Kitabı. Erzurum. Aktif Yayınevi 2001: 222-223.
79. Davies KJ, Sevanian A, Muakkassah-Kelly SF, Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. *Biochem J* 1986; 235(3): 747-754.
80. Waring WS, Convery A, Mishra V, Shenkin A, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stres in healthy adults. *Clin Sci.* 2003; 105: 425-430.

81. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 38(3): 365-71.
82. Waring WS. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med* 2002; 95: 691-693.
83. Ames BN, Catchart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical caused aging and cancer: A hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1981; 78(11): 6858-6862.
84. Whiteman M, Ketsawatsakul U, Halliwell B. A reassessment of Peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann. N. Y. Acad Sci* 2002; 962: 242-259.
85. Kand'ár R, Žáková P, Mužáková V. Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of allantoin in plasma by liquid chromatography. *Clinica Chimica Acta* 2006; 365: 249-256.
86. Reis Lima MJ, Toth IV, Rangel A. A new approach for sequential injection spectrophotometric determination of total antioxidant activity. *J Talanta.* 2005; 68: 207-213.
87. Erel Ö. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem.* 2004; 37: 277-285.
88. Karaođlanođlu S. Tükürüğün çeşitli biyokimyasal ve mikrobiyolojik paramatralarının yaş, cinsiyet, DMF ve DMFS indeksi ile ilişkisinin incelenmesi. Doktora tezi Atatürk Üniv. Sağ Bil Ens. 2002.
89. FDI Working Group 10, core. Saliva: Its role in health and disease *Int Dent J* 1998; 38: 211-217.

90. Tulunoğlu Ö, Demirtaş S, Tulunoğlu I. Total antioxidant levels of saliva in children related to caries. *Int J Paediatric Dent* 2006; 16: 186-191.
91. Mandel ID. The diagnostic uses of saliva. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 119-125.
92. Edgar WM. Saliva: Its secretion, composition and functions. *Br D J* 1992; 172: 305-312.
93. Yılmaz AB. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji, 3. sınıf ders notları 2007.
94. Rao RK, Thomas DW, Pepperl S, Porreca F. Salivary epidermal growth factor plays a role in protection of ileal mucosal integrity. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2175-2181.
95. Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of antioxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Oral Biology & Medicine* 1999; 10: 458-476.
96. Ziobro A, Bartoż G. A comparison of the total antioxidant capacity of some human body fluids. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2003; 8: 415-419.
97. Paglia D, valentine W. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967; 70: 158-169.
98. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children -a review. *Int J Paediatr Dent*. 1992 Apr;2(1):1-10
99. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res*. 1965 Sep-Oct;44(5):837-844.
100. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972 Mar;33(3):400-406.

101. Ono K, Morimoto Y, Inoue H, Masuda W, Tanaka T, Inenaga K. Relationship of the unstimulated whole saliva flow rate and salivary gland size estimated by magnetic resonance image in healthy young humans. *Arch Oral Biol.* 2006 Apr;51(4):345-349.
102. Gandara BK, Izutsu KT, Truelove EL, Mandel ID, Sommers EE, Ensign WY. Sialochemistry of whole, parotid, and labial minor gland saliva in patients with oral lichen planus. *J Dent Res.* 1987 Nov;66(11):1619-1622.
103. Barile MF, Graykowski EA, Driscoll EJ, Riggs DB. L form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1963 Nov;16:1395-1402.
104. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell-wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2+3 hot from recurrent oral aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol.* 1983;28(10):917-922.
105. Riggio MP, Lennon A, Ghodrathnama F, Wray D. Lack of association between *Streptococcus oralis* and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2000 Jan;29(1):26-32.
106. Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med.* 2000 Nov;29(10):507-13.
107. Victória JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS. *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2003 Apr;32(4):219-223.
108. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, Dan P, Geck P. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol.* 1973 Nov;44(11):712-714.

109. 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 Jan;34(1):39-43.
110. Pedersen A. Recurrent aphthous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS Suppl.* 1993;37:1-37.
111. Brice SL, Cook D, Leahy M, Huff JC, Weston WL. 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 Feb;89(2):193-198.
112. Di Alberti L, Porter SR, Piatelli A, Scully CM, Teo CG. Human herpesvirus 8 and sarcoidosis. *Lancet.* 1998 May 23;351(9115):1589-1590.
113. Lukac J, Mravak-Stipetić M, Knezević M, Vrcek J, Sistig S, Ledinsky M, Kusić Z. Phagocytic functions of salivary neutrophils in oral mucous membrane diseases. *J Oral Pathol Med.* 2003 May;32(5):271-274.
114. Savage NW, Mahanonda R, Seymour GJ, Bryson GJ, Collins RJ. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol.* 1988 Jul;17(6):293-297.
115. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1990;69(2):205-208.
116. Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau SH, Fortune F. Diversity of gammadelta T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis.* 2006 May;12(3):271-277.

117. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2001 May;30(5):275-280.
118. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF-alpha, TNF-beta and the vitamin D receptor: no association detected. *Oral Dis.* 2002 Nov;8(6):303-307.
119. Buño IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 1998 Jul;134(7):827-831.
120. Stenman G, Heyden G. Premonitory stages of recurrent aphthous stomatitis. I. Histological and enzyme histochemical investigations. *J Oral Pathol.* 1980 May;9(3):155-162.
121. Ueta E, Umazume M, Yamamoto T, Osaki T. Leukocyte dysfunction in oral mucous membrane diseases. *J Oral Pathol Med.* 1993 Mar;22(3):120-125.
122. Porter SR, Scully C, Bowden J. Immunoglobulin G subclasses in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1992 Jan;21(1):26-27.
123. Vicente M, Soria A, Mosquera A, Pérez J, Lamas A, Castellano T, Ramos A. Immunoglobulin G subclass measurements in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 1996 Nov;25(10):538-540.
124. Streckfus CF, Bigler LR. Saliva as a diagnostic fluid. *Oral Dis.* 2002 Mar;8(2):69-76.

125. Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Nov;28(6):647-650.
126. Jahanshahi G, Motavasel V, Rezaie A, Hashtroudi AA, Daryani NE, Abdollahi M. Alterations in antioxidant power and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in saliva of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci*. 2004 Nov-Dec;49(11-12):1752-1757.
127. Nagler RM, Salameh F, Reznick AZ, Livshits V, Nahir AM. Salivary gland involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to induced oxidative stress. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Oct;42(10):1234-41.
128. Astaneie F, Afshari M, Mojtahedi A, Mostafalou S, Zamani MJ, Larijani B, Abdollahi M. Total antioxidant capacity and levels of epidermal growth factor and nitric oxide in blood and saliva of insulin-dependent diabetic patients. *Arch Med Res*. 2005 Jul-Aug;36(4):376-381.
129. Dayan D, Hirshberg A, Kaplan I, Rotem N, Bodner L. Experimental tongue cancer in desalivated rats. *Oral Oncol*. 1997 Mar;33(2):105-109.
130. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Aug;105(2):167-172.
131. Kanehira T, Shibata K, Kashiwazaki H, Inoue N, Morita M. Comparison of antioxidant enzymes in saliva of elderly smokers and non-smokers. *Gerodontology*. 2006 Mar;23(1):38-42.

132. Guemouri L, Artur Y, Herbeth B, Jeandel C, Cuny G, Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood. *Clin Chem.* 1991 Nov;37(11):1932-1937.
133. Tulunoglu O, Demirtas S, Tulunoglu I. Total antioxidant levels of saliva in children related to caries, age, and gender. *Int J Paediatr Dent.* 2006 May;16(3):186-91.
134. Öz dabak HN. Amalgam dolguların plazma ve tükürük civa konsantrasyonları ve bazı antioksidan seviyeleri üzerine etkileri. Doktora Tezi. Atatürk Ün v. Sağ Bil Ens. 2006.
135. Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2007 Jul;34(7):558-565.
136. Hirayama O, Takagi M, Hukumoto K, Katoh S. Evaluation of antioxidant activity by chemiluminescence. *Anal Biochem.* 1997 May 1;247(2):237-241.
137. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med.* 2005 Aug;206(4):305-312.
138. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzyński M, Swierzko A, Lauk-Puchala B, Tchórzewski H. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. *J Oral Pathol Med.* 2003 Sep;32(8):475-481.
139. De la Fuente M, Victor VM. Anti-oxidants as modulators of immune function. *Immunol Cell Biol.* 2000 Feb;78(1):49-54.

Ek-1

HASTA TAKİP FORMU

Hasta No:

Adı Soyadı:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Doğum Yeri:

Eğitim Durumu:

Tlf No:

Mevcut Sistemik hastalıkları:

Birlikte kullandığı diğer ilaçlar:

Hastanın soy geçmişi:

Hastanın mevcut alışkanlıkları (sigara, alkol) :

İntraoral Bulgular

Tükürük akış hızı (ml/dk):

Hastalığın ilk ortaya çıkış zamanı:

Lezyonların sıklığı:

Lezyonların lokalizasyonu:

Lezyonların türü

minor

major

herpetiform

TAK:

ÜA:

GPx:

Ek-2

Tarih:.....

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesini gereken metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı,

İmzası,

Adresi (varsa telefon no, faks no)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya velisinin Adı, İmzası, Adresi (varsa telefon no, faks no)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı :

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı, İmzası, Görevi: