

T.C.  
Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

**REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT  
OLGULARINDA İNSÜLİN DİRENCİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Habip YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN  
Yrd. Doç. Dr. Sezgin KURT

KARS - 2016

## İÇİNDEKİLER

|   |             |
|---|-------------|
| <b>TABLolar DİZİNİ</b> .....                                | <b>iii</b>  |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....                                | <b>iv</b>   |
| <b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....                        | <b>v</b>    |
| <b>TEŞEKKÜR</b> .....                                       | <b>vii</b>  |
| <b>ÖZET</b> .....   | <b>viii</b> |
| <b>1. GİRİŞ</b> .....                                       | <b>10</b>   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....                              | <b>12</b>   |
| 2.1. Rekürren Aftöz Stomatit .....                          | 12          |
| 2.1.1. Tanım .....  | 12          |
| 2.1.2. Epidemiyoloji .....                                  | 12          |
| 2.1.3. Klinik Özellikleri.....                              | 13          |
| 2.2. Etyoloji .....   | 17          |
| 2.2.1. Enfeksiyöz Faktörler .....                           | 17          |
| 2.2.2. İmmünolojik Özellikler .....                         | 19          |
| 2.2.3. Genetik Faktörler ( Heredite) .....                  | 20          |
| 2.2.4. Hormonal Faktörler .....                             | 20          |
| 2.2.5. Travma Faktörü .....                                 | 20          |
| 2.2.6. Psikolojik Faktörler .....                           | 21          |
| 2.2.7. İlaç Reaksiyonları.....                              | 21          |
| 2.2.8. Hematolojik Yetmezlikler .....                       | 22          |
| 2.2.9. Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensitivitesi..... | 22          |
| 2.2.10. Sigara.....   | 23          |
| 2.3. Rekürren Aftöz Stomatitlerin Ayırıcı Tanısı.....       | 23          |
| 2.4. Rekürren Aftöz Stomatit Tedavisi.....                  | 23          |
| 2.5. İnsülin ve İnsülin Direnci .....                       | 25          |
| 2.5.1. İnsülin.....   | 25          |
| 2.5.2. İnsülin Direnci.....                                 | 27          |
| 2.5.3. Etyoloji .....                                       | 28          |
| 2.5.4. Epidemiyoloji .....                                  | 29          |
| 2.5.5. Klinik Özellikler.....                               | 30          |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.5.6. İnsülin Direncini ölçüm Yöntemleri.....  | 31        |
| 2.5.7. İnsulin Duyarlılık İndeksleri .....  | 31        |
| 2.5.8. İnsulin, Glukoz, C-Peptid Oranları .....   | 32        |
| 2.5.9. Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT).....  | 32        |
| 2.5.10. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli.....   | 32        |
| 2.5.11. İnsülin Tolerans Testi.....   | 33        |
| 2.5.12. Minimal Model İle Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance<br>Test (FSIVGTT)..... | 33        |
| 2.5.13. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi .....  | 33        |
| 2.5.14. Homeostasis Model Assesment (HOMA).....   | 33        |
| 2.5.16. QUICKY(Quantative İnsülin Sensitivity Check Index).....                                   | 34        |
| 2.5.17. Tedavi.....   | 34        |
| <b>3. MATERYAL METOD .....</b>  | <b>36</b> |
| <b>4. BULGULAR.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>  | <b>43</b> |
| <b>6. SONUÇ.....</b>  | <b>46</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR .....</b>   | <b>47</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> Aft Görölme Sayı ve Sıklığı.....               | 39 |
| <b>Tablo 2.</b> Aft Morfolojisi .....                          | 40 |
| <b>Tablo 3.</b> Hasta Grubu ile İlgili Parametreler .....      | 41 |
| <b>Tablo 4.</b> Sağlıklı Kontrol Grubu ile İlgili Veriler..... | 42 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Minör aftöz ülser.....                          | 14 |
| Şekil 2. Majör aftöz ülser.....                          | 15 |
| Şekil 3. Herpetiform aftöz ülser.....                    | 16 |
| Şekil 4. Hasta grubu, cinsiyet dağılımı .....            | 38 |
| Şekil 5. Sağlıklı kontrol grubu, cinsiyet dağılımı ..... | 39 |
| Şekil 6. Aft morfolosi dağılımı .....                    | 39 |



## SİMGELER VE KISALTMALAR

|         |   |
|---------|---|
| ADCC    | : Antikora bağımlı hücrel sitotoksik aktivite                 |
| AUC     | :Area Under Curve   |
| CIGMA   | :Continuous Infusion Of Glucose With Model Assessment         |
| CMV     | : Cytomegalovirus (sitomegalovirüs)                           |
| CRP     | : C-reaktif protein   |
| DM      | : Diabetes mellitus   |
| DNA     | : Deoksiribonükleik asit                                      |
| FFA     | : Serbest yağ asitleri  |
| FSIVGTT | : Frequently Sampled İntravenous Glucose Tolerance Test       |
| GLUT-4  | : Glucose Transporter Type 4                                  |
| HA      | : Herpetiform aft   |
| HDL     | : High Density Lipoprotein                                    |
| HHV     | : Human herpes virus (insan herpes virüs)                     |
| HIV     | : Human immun deficiency virüs (insan immün yetmezlik virüsü) |
| HOMA    | : Homeostasis Model Assesment                                 |
| HSV     | : Herpes simpleks virüs                                       |
| IFN     | : İnterferon  |
| Ig      | : Immünglobulin   |
| IgM     | : Immünglobulin M   |
| IGF-1   | : İnsülin benzeri growth faktör 1                             |
| IL      | : Interlökin  |
| IR      | : İnsülin Resistansı  |
| LDL     | : Low Density Lipoprotein                                     |
| MA      | : Minör aft   |
| MaA     | : Majör aft   |
| MAGIC   | : Ağız ve genital ülserleri, inflame kıkırdak                 |
| OGTT    | : Oral glukoz tolerans testi                                  |
| PCOS    | : Polikistik over sendromu                                    |
| PTH     | : Paratroit Horman  |
| QUICKY  | : Quantative İnsülin Sensitivity Check Index                  |

|     |                                    |
|-----|------------------------------------|
| RAS | : Rekürren aftöz stomatit          |
| RNA | : Ribonükleik asit                 |
| ROC | : Receiver operator characteristic |
| TAG | : Triaçilgliserol                  |
| TNF | : Tümör nekrotize edici faktör     |
| VZV | : Varisella zoster virüs           |



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, yönlendiren, geliştiren, bilgi, beceri ve tecrübelerini aktaran, cesaretlendiren, tezimin hazırlanmasında her aşamada önemli katkılarda bulunan, bana yol gösteren, değerli hocam ve tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr.Sezgin KURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde ve Kulak Burun Boğaz cerrahisi öğrenmemde büyük katkıları olan, Kulak Burun Boğaz cerrahisini en ince ayrıntılarına kadar sabırla öğreten, bize paylaşmayı ve dostluğu aşıl原因an, değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Fatih BORA, Prof. Dr. Mehmet KÜLEKÇİ, Prof. Dr. İstemihan AKIN ve Yrd. Doç. Dr.Halil BEKLEN'e teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirmede değerli katkılar sunan Yrd. Doç. Dr. Yavuz KARABAĞ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yardımı ve desteği ile yanımda olan değerli dostum Uzm. Dr. Ömer Faruk ELMAS'a teşekkür ediyorum.

İş hayatını benim için güzelleştiren ve yardımlarını esirgemeyen tüm KBB hemşire ve personeline, yoğun çalışma ortamında yardım ve anlayışı ile bana destek olan asistan arkadaşım Zeynep Elif YEŞİLYURT'a teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince sabrı ve desteğiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren eşim İnci Senem Yıldırım ve aileme teşekkürü bir borç bilirim.

**Dr. Habip YILDIRIM**



## ÖZET

### Rekürren Aftöz Stomatit Olgularında İnsülin Direncinin Araştırılması

**Amaç:** Rekürrent aftöz stomatit, oral mukozada tekrarlayıcı karakterde ağrılı ülserasyonlarla karakterize, yaşam kalitesini etkileyen ve sık görülen bir antitedir. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte inflamatuvar yanıtla ilişkili olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci de nadir bir tablo değildir ve benzer şekilde inflamatuvar süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmamızda amaç, iki klinik tablo arasındaki olası ilişkiyi ortaya koymak amacıyla, rekürren aftöz stomatit olgularında insülin direncinin görülme sıklığını araştırmaktır.

**Materyal-Metod:** Çalışmamıza 50 rekürren aftöz stomatit hastası ve 40 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun tamamında açlık kan glukozu, insülin, HOMA IR, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), vitamine B12, ferritin ve folat düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** İnsülin, HOMA IR ve LDL seviyeleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Vitamin B12, ferritin ve folat düzeylerinde ise önceki çalışmaların aksine her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamızda ortaya konulan veriler, rekürren aftöz stomatit ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteydi. Biz, rekürren aftöz stomatit olgularında, olası prediyabet durumunun saptanması için insülin direnci araştırılmasını öneriyoruz. Rekürren aftöz stomatit ve insülin direnci arasındaki ilişkinin ve bu ilişkinin patogenezinin daha açık şekilde ortaya konulması için daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** İnsülin direnci, rekürren aftöz stomatit

## ABSTRACT

### **Investigation of Insulin Resistance in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis**

**Objective:** Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a frequent and discomforting disorder present with recurrent painful oral mucosal ulcers. Even though the exact etiopathogenetic mechanism of the entity is still unknown, it is thought to be associated with inflammatory response. Insuline resistance is a metabolic condition that affect many people and is also thought to be related to inflamatory processes. The goal of this study is to investigate insuline resistance frequency in patients with RAS to understand probable relationship between two condition.

**Materials and Methods:** The study involved 50 patients with RAS and 40 healthy volunteer control subjects. The parameters those measured for each individual were fasting blood glucose, Insuline, HOMA IR, high density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Vitamine B12, ferritine and folat.

**Results:** Insuline, HOMA IR and LDL levels of the patients with RAS were significantly higher than the control group's ( $p < 0,05$ ). In contrast to previous studies; there was no statistically significant difference in Vitamine B12, ferritine and folat levels between the patients with RAS and healty volunteers.

**Conclusion:** This study supported that there is a relationship between RAS and insuline resistance. It is may be advisable to check fasting blood glucose and insuline levels in patients with RAS to investigate propable prediabetes. It is obvious that the studies those involve more patients are needed to demonstrate this relationship and its pathogenetic mechanism clearly.

**Key Words:** Insuline resistance, recurrent aphthous stomatitis

## 1.GİRİŞ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral mukozada tekrarlayan ağrılı ülserasyonlarla karakterize, toplumda sık görülen bir hastalıktır. Aftöz lezyonlar sıklıkla iyi sınırlı, yuvarlak veya oval morfolojide, üzeri grimsi beyaz psödomembranla kaplıdır (1).

Rekürren aftöz stomatit tanısı için, aftöz lezyonlara neden olabilecek herhangi bir sistemik hastalık olmaması gerekmektedir (2). Aftöz ülserasyonlar Behçet hastalığı, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve MAGIC sendromu (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*) gibi sistemik patolojilerde görülebilmektedir (2,3)

Hastalığın etiolojisinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, genetik faktörler ve immun yanıtta bozukluk suçlanmıştır. Tablonun patogenezinde ise lökosit infiltrasyonu, sitokin ekspresyonu ve inflamatuvar moleküllerde artışı içeren inflamatuvar süreç üzerinde durulmaktadır (1,4).

RAS patogenezinde T helper1 hücrel sitokin yanıtının kritik rol oynadığı öne sürülmüştür. TNF alfa, interlökin-1 ve İL-6, RAS etyopatogenezinde en çok suçlanan inflamatuvar sitokinlerdir. İnsülin direnci de etyopatogenetik olarak aynı sitokinlerle ilişkilendirilmiştir (5). Antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda ise sağlıklı bireylere oranla düşüş göze çarpmaktadır. Yine oral kavitede sık görülen mikroorganizmaların RAS'ta izlenen hücrel immün yanıtı tetikleyebileceği düşünülmektedir (1, 6).

İnsülin direnci, üretilen insülinin konsantrasyonuna göre, beklenenden daha az biyolojik etkinlik göstermesi olarak tanımlanabilir. Yine endojen ya da ekzojen insüline karşı bozulmuş yanıt olarak da ifade edilebilir. İnsülin direnci, kas ve yağ dokusuna insülin aracılı glukoz alımını ve karaciğerde glukoz üretimini de baskılayabilir. İnsülin direnci sıklıkla obezite, glukoz intoleransı, diyabet ve dislipidemi gibi tablolarla ilişkilidir (5,7).

İnsülin direnci; santral obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile karakterize olan metabolik sendromun önemli bir komponentidir. İnsülin direnci açlık kan glukozunun insülin ile çarpımının bir sabite (405) bölünmesi ile hesaplanabilir. Bu kantitatif ölçüm HOMA-IR olarak ifade edilmektedir (8).

Tekrarlayan oral aftlar, genital ülserasyon ve oküler problemlerle karakterize olan Behçet hastalığında da insülin direnci gösterilmiştir (9).

İnsülin direnci rekürren aftöz stomatiti de içeren periodontal hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (1, 10). Literatürde rekürren aftöz stomatitli hastalarda HOMA IR değerinin hesaplanarak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı ve anlamlı ölçüde yüksek bulunduğu bir araştırma mevcuttur (1).

Bu çalışmamızda rekürren aftöz stomatit olgularında HOMA IR değerlerinin hesaplayarak olası insülin direncini saptamayı ve bu değerleri sağlıklı bireylerde ölçülen HOMA IR değerleriyle karşılaştırmayı planladık. HOMA IR değerinin yanı sıra çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunda LDL ve HDL düzeyleri, yine vitamin B12, folat ve ferritin değerleri çalışılarak karşılaştırıldı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Rekürren Aftöz Stomatit

#### 2.1.1. Tanım

Aft terimi Yunanca bir kelime olan olup ilk defa Hipokrat (M.Ö 460-370) tarafından oral ülserleri tanımlamak amacıyla kullanılmış olup; yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelmektedir(11). Aftöz stomatit literatürde rekürren ülseratif stomatit, rekürren aftöz stomatit, mukofibrinöz stomatit, dispeptik ülser, habitüel aft gibi farklı isimlerde de kullanılmaktadır. Hastağının klinik görünümü periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan, gri ya da sarı bir zeminde, keskin sınırlı, eritematöz hale ile çevrili, tek ya da çok sayıda yuvarlak veya oval şekilli ülserlerle karakterize mukozal lezyonlardır(12). RAS hastalarda konuşma, yeme ve yutma güçlüğüne neden olup hastaların yaşam kalitesini ciddi anlamda olumsuz etkileyebilen bir hastalıktır(13).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Aftöz stomatitler en sık görülen non-enfeksiyöz ve non-travmatik oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisi olup genel populasyonun yaklaşık % 5-25' ini etkiler(11-12). Literatürde farklı çalışmalarda popülasyonlarda farklı prevalans bildirimleri mevcut olup bu çalışmalarda prevalansın erişkinlerde %1 ile % 66, çocuklarda ise %1 ile %40 arasında değiştiğini bildiren veriler mevcuttur(3-14). Çiçek ve ark.nın ülkemizde 11.360 kişiyi içeren çalışmasında, çalışma gurubunun %2.7'sinde aktif lezyon varlığı, %22.8'inde iki yıllık hikayenin mevcut olduğu ve toplam RAS prevalansının ise %22.8 olduğu bildirilmiştir(15). Prevelansı kadınlarda, sigara içmeyenlerde, stres altındaki bireylerde ve sosyoekonomik düzeyi yüksek gruplarda daha yüksektir(16). Bazı çalışmalarda beyaz ırkta siyah ırka göre 3 kat daha fazla görüldüğü bildirilmektedir(17).

RAS toplunda en sık 10-19 yaş gurubunda ortaya çıkmakta olup yaş ilerledikçe hastalığın sıklık ve şiddetinde azalma olduğu görülmektedir(3-18-

19).RAS hastalarının yaklaşık%40'ında pozitif aile öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü hastalığın ortaya çıkışında oldukça önemli bir faktör olup, RAS öyküsü herikisinde de pozitif olan ebeveynlerin çocuklarında hastalığın görülme ihtimali%90' larda iken, ebeveynlerin herikisinde de hastalığın görülmemesidurumunda çocuklarında görülme ihtimali %20'lerde olduğu gözlenmiştir. Pozitif aile öyküsü hastalığın seyrini olumsuz etkileyen bir faktör olup hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha şiddetli seyretmesine sebep olabilmektedir(20-21).

### **2.1.3. Klinik Özellikleri**

RAS klinik olarak sınırları belirgin, sığ ve eritematöz bir halo ile çevrili, oval veya yuvarlak şekilli, beyaz-sarı psödomembranla kaplı lezyonlardır. Genellikle lezyonlar yanma veya karıncalanma gibi semptomlarla başlar. Aftöz ülserler nonkeratinize ve hareketli mukozayı tutma eğilimindedirler. En çok görüldüğü yerler yanak mukozası ve dildir. Daha az oranla dudak, damak, ağız tabanı, farenks ve gingivada ortaya çıkar(22-23).

Aftöz stomatitlerin sınıflandırılmasında başta ülserin çapı olmak üzere, ülserlerin iyileşme süresi, iyileştikten sonra skar bırakıp bırakmaması dikkate alınarak minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç başlıkta toplanmaktadır(3).

### ***MİNÖR AFTÖZ STOMATİTLER***

Tüm Aftöz stomatitlerin yaklaşık % 75-85'ini oluşturur. İlk olarak 1898 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından tariflendiğinden Mikulicz aftları olarak da bilinir(24). Genellikle nonkeratinize mukozada özellikle de dudak, yanak ve dil laterallerinde görülen sayıları 1-5 arasında değişebilen, çapı 5 mm'den küçük, eritematöz halo ile çevrili, gri-beyaz psödomembranla kaplı ülserlerdir(17). RAS'ın şiddetine ve sayısına göre bölgesel lenfadenopati nadiren de olsa eşlik edebilir. Ülserler genellikle müdahale edilmeden 10-14 gün içinde skar bırakmadan tam iyileşirken, bazen de yeni bir ülser oluşumu ile devam edebilmektedir(3-18).



Şekil 1. Minör aftöz ülser

### **MAJÖR AFTÖZ ÜLSERLER**

Tüm aftöz stomatitlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. İlk kez 1991 yılında Sutton tarafından "Periadenitis Mukoza Nekrotika Rekürrens" olarak tariflendirilmiş olup Sutton hastalığı olarak da bilinir(25). Genellikle puberte döneminde başlayan bu ülseratif lezyonlar, kronik olarak tekrarlayan karakterde olup 20 yıldan daha uzun süre devam edebilmektedir(18). Ülserler mukozayla birlikte mukoza altında yerleşim gösteren minör tükrük bezlerini de tutma özelliğini göstermektedir(24). Sayıları 1-5 arasında değişen, çapı 1 cm'yi aşabilen bu ülserler Minör aftöz ülserlerden farklı olarak daha ağırlı olup ve daha derin yerleşim göstermektedir. Ülserler bakteri ve/veya mantarlar ile sekonder olarak enfekte olabilir. Ülserler dudak mukozası, yumuşak damak veya yutak girişine yerleşerek hastaların beslenme durumunu olumsuz etkileyebilir(13). Ülserlerin iyileşmesi 6 hafta veya daha uzun süre alabilir ve ülserler genellikle skar bırakarak iyileşirler(12,13).

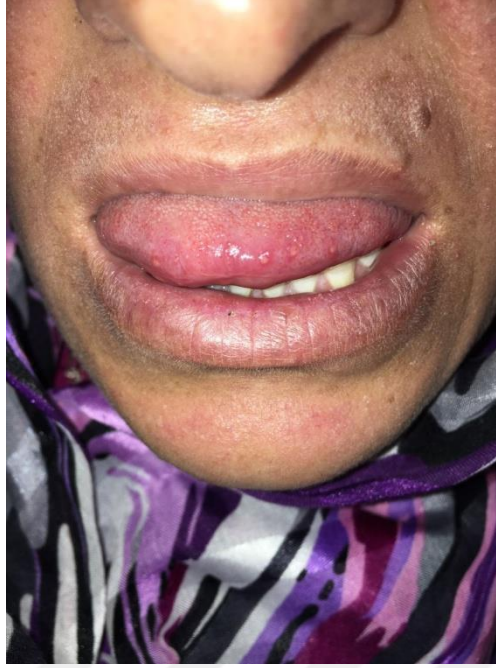


Şekil 2. Majör aftöz ülser

### ***HERPETİFORM ÜLSERLER***

Nadir görülen aft formu olup tüm RAS'ların yaklaşık % 5-10'unu oluşturur. Görüntüsü Herpes simpleks ülserlerine benzer ancak onlardan farklı olarak lezyon öncesinde veziküller gözlenmemekte ve HSV ile ilişkisi bulunmamaktadır. 2-3 mm çapında, küçük, yuvarlak, ağrılı, sayıları 100'ü bulabilen ülserlerdir(3,13). Bu ülserler birleşerek daha büyük çaplı ve düzensiz sınırlı ülserler oluşturabilirler. Sıklıkla ağız tabanı ve dilinön yüzünde izlenirken, nonkeratinize oral mukozanın her yerinde ve nadiren dudaklarda görülür(24). Diğer aftlardan farklı olarak daha ileri yaşlarda 2. ve 3. dekatlarda görülmeye başlar. Kadınlarda daha sık görülür(3,12). İyileşmeleri 1-4 haftayı bulabilir, özellikle birleşmiş ülserler skar bırakarak iyileşebilir(12).





Şekil 3. Herpetiform aftöz ülser

### **RAS'IN EVRELERİ**

RAS'ın klinik seyri üç evreye ayrılabilir:

**1. Prodrom Evre:** Aftöz ülser oluşmadan 24–48 saat öncesinde ülserin çıkacağı bölgede bir yanma veya karıncalanma hissi görülür. Mononükleer hücrelerin epitele penetre olmasıyla dokuda ödem gelişir ve ağrı hissi oluşmaya başlar. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokalize vaskülit sonucu papül oluşur(11).

**2. Ülseratif Evre:** Ağrılı papül ülserleşir. Ülser alanı fibröz bir membranla örtülü olup nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltratedir(11). Bu evre birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir.

**3. İyileşme Evre:** Mukozal reepitelizasyonunun başladığı dolayısıyla ülserlerin iyileştiği evredir. Bu evrede ağrıda belirgin bir azalma görülür. RAS'ta yoğun oranda lenfosit infiltrasyonu nedeniyle ülserlerin reepitelizasyonu diğer oral lezyonlardan daha uzun sürmektedir.

## 2.2. Etyoloji

RAS, etyolojisine yönelik bilinen nedenler az olduğundan çoğu nedenlerin idyopatik yada multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir(12,24).Hastalık, genetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli tetikleyicilerin etkisiyle immün disfonksiyona bağlı gelişmektedir(18).

Rekürrent Aftöz stomatit etyolojisindeki faktörleri şöyle sıralayabiliriz.

- Enfeksiyöz Faktörler
- İmmünolojik Faktörler
- Genetik Faktörler
- Hormonal Faktörler
- Travma Faktörü
- Psikolojik Faktörler
- İlaç Reaksiyonları
- Hematinik Yetmezlikler
- Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensivitesi
- Sigara

### 2.2.1. Enfeksiyöz Faktörler

Lokal mikrobiyal bir etken, RAS'lı hastalarda neden sadece oral mukozanın etkilendiğini açıklayabilirken ailesel birliktelik dışında aynı anda birden fazla kişide yaygın birlikteliğin görülmemesi, enfeksiyöz nedenlerin etyolojide çok da olası olmadığını düşündürmektedir(19).

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 patogenezinde direkt patojen olarak veya oral mukozayla çapraz reaksiyon gösteren antikörlerin oluşumunda antijenik stimulanolarak rol aldığı düşünülmekteydi.1963'de bir Aftöz stomatitten Streptokokussangius izole edilmiştir(26). Ama daha sonra bunun Streptokokus mitis

olduğu bulumuştur(27). Daha sonraki araştırmacılar RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında belli oral streptokoklara karşı yükselmiş antikor seviyeleri bulmuşken(26), bazı araştırmacılar da bununla çelişen sonuçlar bulmuşlardır(12).

*Helicobacter pylori*'nin oral ülserasyonların ve RAS'ın sebebi olabileceği düşünölmüştür. Bazı çalışmalarda RAS lezyonlarında *H.pylori* saptamışken(12,28) bazı çalışmalarda da RAS ve *H.pylori* arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (12,26,29).

RAS etyolojisinde viral ajanların etkin rol alabileceği ileri sürölmektedir. Sallay ve ark.RAS hastalarında yaptıkları çalışmada aftlarda adenovirüsleri izole etmişlerdir(30). Ancak adenovirüslerin oral kavitenin birçok yerinde yaygın bir şekilde kolonize olabilmesinden dolayı Adenovirüs ve RAS birlikteliğin başka çalışmalarda desteklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Herpes virus 1-6'nın RAS ile ilişkisi değerlendirilmiş, ancak yapılan çalışmalarda herpes simpleks virüs (HSV) virionları ve antijenleri aftlarda gösterilememiştir(31,32). Hussein ve ark. dolaşımdaki mononökleer hücrelerde HSV'ye ait ribonökleik asit (RNA) ve immün komplekslerde HSV-1 tespit edilmiştir. Ancak Hooks ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada viral enfeksiyon esnasında yükselmekte olan interferon (IFN)- $\gamma$  'nın bu hastalarda artmadığı gözlenmiştir. (33,34). Ayrıca aftöz ülserlere herpes familyasından latent bir virüsün aktivasyonunun sebep olduğuna dair hipotezler de vardır. Tüm RAS hastalarının üçte birinde HSV seropozitifdir. Ancak aftöz stomatit hastalardan elde edilen smearlarda ve biyopsi örneklerinde HSV antijenleri bulunamamıştır (11,35).

RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında Varicella-Zoster-Virüs (VZV) ile stimegalovirüse (CMV) karşı IgM antikor titrelerinde anlamlı bir artışın olduğu gözlenmiştir. (35,36). Fakat RAS lezyon biyopsilerinde VZV çoğaltılamamış ve smearların hiçbirinde VZV antijeni saptanamamıştır. RAS ile HHV-6 ve HHV-7 arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (37).

Aftöz stomatit lezyonlar genelde antibakteriyel ve antiviral tedavilere cevap vermeyip enflamasyonu baskılama amaçlı verilentopikal steroid veya diğer

immunsupresif ilaçlara cevapverdiğinden RAS'ın etiyojisindemikroorganizmaların rollerini tartışılabilir hale getirmiştir. Bu da aftöz stomatitlerin non-enfeksiyöz enflamatuvar mekanizmanın birsonucu olarak ortaya çıktığını düşündürür. Kısaca, bakteriyel veya viral ajanlar RAS için etyolojik bir faktör olamaktan öte immundisfonksiyon yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir.

### 2.2.2. İmmünolojik Özellikler

RAS, fiziksel hasarlar ve enfeksiyon ajanlarına karşı mekanik ve immünolojik olarak ilk savunma basamağı olan oral mukozada başlayan nonenfeksiyöz bir hastalıktır. Aftöz stomatitlerin fizyopatolojisindagelişen aşamalar sırasıyla vasküler dilatasyon, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur(11,35,38). Ülseratif lezyonların kenarlarındaki ekstravasküler eritrosit infiltrasyonu, damar duvar bütünlüğünün bozulduğunun belirtisi olabilir. Bu enflamatuvar süreçteki baskın hücreler%80'lik bir oranla T lenfositlerdir. T lenfositler, keratinositlerarasında adhezyon kaybı ve epitelyal hücrelerin apoptik lizisleri sonucu oluşan epitelyal antijenlere karşı organizmanın gösterdiği immünolojik cevaptarol alırlar(11,35). Bu süreç muhtemelen henüz bilinmeyen eksojen veya endojen antijenik bir stimülasyonunkeratinositleri stimüle etmesi sonucu oluşur. Stimüle olan keratinositler T hücreleri sekresyonunu stimüleeder. Aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler de oral epitelyal hücrelere olan sitotoksik etkileriyle epitelyum hasarına sebep olurlar(11,35). RAS'lı hastalardan alınan lenfositlerin oral epitelyal hücrelere karşı direktsitotoksisiteleri olduğu gösterilmiştir(26).Ayrıca RAS hastalarında hastalığın erken basamağında antikorabağımlı hücresel sitotoksik aktivitede (ADCC) belirgin bir artış vardır(11,39). Bu immünolojik destrüktif süreçse 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(11,40). RAS hastaların oral mukozalarında sağlıklı bireylere oranla daha fazla mast hücresi bulunmaktadır(11,26,40). Bu enflamatuvar hücreler aynı zamanda proteolitik enzimlerin üretiminde de rol oynarlar. Ayrıca RAS hastalarının lezyon bulunduran mukozalarında interlökin-2 (IL-2) ve Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)- $\alpha$  seviyeleri yüksek, IL-10 seviyesi ise düşük bulunmuştur(41). IL-2 ve TNF-

$\alpha$  proenflamatuvar sitokinlerdir ve RAS'ın aktif basamağında rol alarak remisyon süresini azaltırlar. IL-10 antienflamatuvar bir sitokin olup, iyileşme sırasında epitelyal proliferasyonu stimule eder. RAS hastalarında IL-10 seviyesinin düşük olması epitelizeasyonu geciktirir ve ülser süresini uzatır.

### **2.2.3. Genetik Faktörler ( Heredite)**

RAS hastaların yaklaşık% 40'ında pozitif aile öyküsü bulunması ve bu hastalarda ülserlerin daha erken yaşta başlayıp şiddetli seyretmesi, aftöz ülser gelişiminde güçlü bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir(17). Çocuklarda hastalığın seyri ebeveynlerin hiçbirinde, birinde veya her ikisinde olmasından etkilenmektedir.RAS öyküsü herikisinde de pozitif olan ebeveynlerin çocuklarında hastalığın görülme ihtimali% 90'larda iken, ebeveynlerin herikisinde de hastalığın görülmemesi durumunda çocuklarında görülme ihtimali %20'lerde olduğu gözlenmiştir(24,42).

### **2.2.4. Hormonal Faktörler**

Hormonal faktörler konusunda elde kesin bir delil yoktur. RAS için Östrojen ve progesteron seviyelerinin etiyolojik bir faktör olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. RAS episodları ve menstrual siklus arasında bir ilişki olduğunadair teoriler olmasına karşın RAS ve menstrual siklus arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da vardır(11,38). Oral kontraseptif kullanan hastalarda ve hamile hastalarda aftöz lezyonlarda remisyon olduğu bulunmuştur (11,24,26). 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(26).

### **2.2.5. Travma Faktörü**

Travma RAS etyolojisinde predispozan faktör olduğu düşünülmektedir. RAS, mukozal keratinizasyonun olduğu bölgelerde nadir görülür(44,45). Travma; oral

submukozal ekstraselüler matrikste viskozite artışı, ödem ve erken hücrel inflamasyon aracılığıyla RAS'a neden olmaktadır(45). Oral mukozaya lokalanestezik enjeksiyonları, keskin dişler, diş tedavileri ve diş fırçalama ile oluşan tahriş, aft oluşumuna yatkınlık yaratabilir. Wray ve ark.mekanik hasarın yatkın bireylerde ülserasyona yol açtığını doğrulamıştır(46).

### **2.2.6. Psikolojik Faktörler**

Aftöz Stomatitis endişe, korku, gerilim ve baskı gibi duygusal bozukluklarla ilişkili psikosomatik bir hastalık olduğu görüşü çok defa tekrarlanmıştır. RAS hikayesi olanlarda emosyonel stres RAS episodlarının gelişimini provoke eder. Ship (18) öğrencilerin sınav zamanlarında, günlük yaşamlarına göre aftöz ülserlerin sıklığında artış olduğunu bildirmiştir. Bazı RAS hastalarının antidepressan tedaviden yarar görmelerine rağmen, aftöz bir uyarıcı olarak stresin mekanizması net değildir. RAS'ta stres etyolojik bir faktör olmaktan ziyade provoke edici ve RAS'ın şiddetini artırıcı bir faktör olduğu düşünülmektedir. Ship ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, sınav dönemindeki öğrencilerde aftöz ülser sıklığı diğer zamanlara göre anlamlı bir artışın olduğu bildirilmiştir(47). Stres esnasında dudak ve yanağın ısırılmasına bağlı oral mukozada oluşan travma, ülserasyona neden olabileceği düşünülmektedir. Stres düzeyi ile RAS şiddeti arasında doğrudan bağlantı olduğu son çalışmalarda saptanmıştır(48). RAS hastalarında anksiyete ve tükrük kortizol düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür. RAS'da tedavisinde antidepressan tedavinin etkinliği açısından çok az çalışma vardır(49).

### **2.2.7. İlaç Reaksiyonları**

RAS benzeri ülserlere neden olabilen çok sayıda ilaç bulunmaktadır. Yatkın bireylerde kaptopril, altın tuzları, fenindion, fenobarbital, nikurandil, niplumik asit, piroksikam ve sodyum hipoklorit aft benzeri lezyonlara neden olduğu görülmüştür. Propiyonik asit, diklofenak, piroksikam gibi Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar oral aftla birlikte genital ülserlere sebep olabileceği bildirilmiştir(50). Bir K kanal aktivatörü olan Nikorandil kullanımında oral afta benzer ülserasyonlar görülebilir

(11,26,51,52). Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere gingival, labial ve bukkal mukozada ve boğazda majör afta benzer ülserlerin oluştuğu görülmüştür. Ama bu ülserler farklı olarak sıklıkla 4. Dekatta görülür. Her zaman tekrarlayıcı özellikte olamayabilir ve ilaç kesildiğinde kaybolurlar(53).

### **2.2.8. Hematolojik Yetmezlikler**

Beslenme bozuklukları ve eksiklikleri oral mukozada kolay klinik belirtiler verebilir. Oral mukozada çıkan lezyonlarda genellikle inflamatuvar reaksiyonla ile örtülü epitelde atrofi görülmektedir. Vitamin B12, ferritin eksikliği hastalığın ortaya çıkışında etken olarak gözlenmiştir. Hastalarda hematolojik değerlendirme gerekmektedir. RAS hastalarda serum ferritin düzeyinde oldukça azalma görülmüş olup bu hastaların onda birinde serum demir seviyesinde azalma görülmüştür. Sonuç olarak RAS'lı hastalarda anemiye çok az rastlandığı ve serum Vitamin B12, ferritin, eritrosit folat seviyeleri normal olduğu diğer kontrol denekleriyle karşılaştırıldıklarında serum ferritin veya eritrosit seviyesinin iki kat daha az olduğu görülmüştür (54,55).

### **2.2.9. Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensitivitesi**

Bazı çalışmalar oral aftlarla bazı yiyeceklerin ve koruyucuların tüketilmesiyle ilişki olduğunu göstermektedir. RAS hastalarında sağlıklı kişilere oranla yiyeceklerle ilişkili antikorların oranları önemli ölçüde daha yüksek olup anlamlı derecede atopi oranında artış olduğu görülmüştür(51).T uzlu ve baharatlı yiyeceklerin klinik açıdan oral aftların daha şiddetli geçirilmesine neden olduğuna dair gözlemler mevcuttur. Kesin olmamakla birlikte çikolata, kahve, badem, çilek, yer fıstığı, tahıllar, peynir, domates gibi yiyecekler oral ülserasyonlarla ilişkili olabilir. Diyet değişiklikleri oral aftların normal klinik seyrini nadiren değiştirir(38,57). Sonuç olarak diyet, RAS için etyolojik bir faktör olmaktan öte predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir.

### **2.2.10. Sigara**

Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olması dolayısıyla RAS için etyolojik bir faktör olması beklenirken aksine RAS üzerine önleyici bir etkisi vardır(11,26,58,59). Bilindiği üzere keratin tabakası, lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak işlev görüp travma ve bakteriyel penetrasyonlar dahil çeşitli uyarıcı predispozan faktörlere karşıkoruyucu işlev görmektedir. Sigaranın oral mukoza üzerindeki önleyici etkisi de benzer şekilde keratinizasyonu sağlamasıyla olduğu düşünülmektedir. Nikotinin, enflamatuar barsak hastalıkları üzerinde önleyici etkisine benzer bir şekilde oral aft hastalıklarında önleyici bir etkisi olduğu görülmüştür. Nikotin içeren tabletlerin ülserleri kontrol altına aldığı gösterilmiştir(11,26,58,59).

### **2.3. Rekürren Aftöz Stomatitlerin Ayırıcı Tanısı**

Klinik olarak ayırıcı tanıda malin lezyonlar, travmatik lezyonlar, vezikülobülloz hastalıklar, ilaç reaksiyonları, gastrointestinal sistem hastalıkları, hematolojik bozukluklar, vaskülitler ve enfektif hastalıklar sonucu gelişen ülseratif veya lokal eroziv durumlar ekarte edilmelidir. Klinik görüntüsünden ve bazen spontan iyileşmelerinden dolayı eroziv oral lezyonlar sıklıkla aftöz lezyonlarla karıştırılabilir. RAS sıklıkla Herpes simpleks virüs lezyonlarıyla ile karışabilir. Ancak RAS,HSV lezyonlarından farklı olarak vezikül ile başlamaz(26).HSV lezyonları RAS' tan farklı olarak 3mm'den küçük kümeleşme eğiliminde olan veziküller lezyonlarla başlarlar. RAS ve HSV lezyonlarının oral mukozadaki tutulum bölgeleri sıklıkla farklılık gösterir.HSV lezyonları genellikle gingiva gibi periosta bağlı mukoza bölgelerinde görülürken, RAS sıklıkla dudak ve yanak mukozası gibi hareketli mukoza bölgelerinde görülür(36).

### **2.4. Rekürren Aftöz Stomatit Tedavisi**

Tedavi yaklaşımı anamneze, predispozan faktörlere, hastalığın şiddetine, rekürrenslerin sıklığına ve hastanın ilaç toleransına göre farklılık gösterir. Tedaviye başlanmadan önce hastalığı tetikleyen olası predispozan nedenler araştırılmalıdır.



Tam kan sayımı, ferritin, serum B-vitamini, folik asit, seviyelerine bakılabilir. Tetkik edilen bu parametrelerin seviyelerinde eksiklik tespit edildiğinde uygun replasman tedavileri yapılmalıdır(11,24).

Hafif seyreden aftöz stomatit vakaların çoğu kendiliğinden iyileştiğinden herhangi bir tedaviye gerek duyulmaz. RAS tedavisinde oral hijyen önemli bir yer tutmakta olup bazı hastalar, iritan olmayan ve Sodyum Lauryl Sülfat içermeyen diş macunu seçimi ile travmatik olmayan doğru fırçalama tekniğiyle birlikte sadece ağrıya yönelik yapılan palyatif yöntemlerle tedavi edilir(11,26). Palyatif tedavi amaçla ağrıyı gidermek için benzidamin hidroklorit gibi gargara veya spreyle kullanılabilir. Ağrısı fazla olan RAS vakalarında %2'lik lidokain jel veya dilüe edilmiş gargara formu daha etkilidir(11,24).

Her ay çok sayıda RAS atağıyla birlikte şiddetli ağrı ve beslenme güçlüğü yaşayan hastalar medikal tedaviye ihtiyaç duyarlar. RAS'ın etyolojisi tam olarak bilinmediğinden halen RAS tedavisinde küratif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavide, hastaların ağrı semptomlarının giderilerek yeterli beslenmesine sağlamak, hastalığın süresini ve rekürrens sıklığını azaltmak hedeflenmektedir(11,24,26).

RAS tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar glukokortikoidler ve antimikrobiyal ajanlar(11,24,26). Bu ilaçlar topikal kremler, ağız gargaraları, intralezyonel enjeksiyonlar şeklinde veya sistemik olarak kullanılabilirler. Oral aftların oluşumuyla ilişkili olan enflamatuvarfazı baskılamak için için topikal kortikosteroidler kullanılır. Kortikosteroidler doğrudan T lenfositleri etkileyerek oral aftların immunolojisinde etkili olan alerji, travma ve mikroorganizmalar gibi ajanlara karşı oluşan immun cevabı baskırlar. Oral aftların tedavisinde etkinliği ispatlanan başlıca topikal glukokortikoidler triamsinolon, fluosinonid ve klobetasoldür(25,26,60). Topikal kortikosteroid kullanımında dikkat edilmelidir. Topikal kortikosteroidler, pseudomembranöz kandida enfeksiyonu gibi süperenfeksiyonlara sebep olabileceği için oldukça dikkatli kullanılmalıdır. Süperenfeksiyon riskini azaltmak için ağız hijyenine dikkat edilmelidir. Hasta topikal kortikosteroid kullanamıyorsa veya hastanın lezyonları çok büyükse steroidler gargara olarak da kullanılabilir(25).

Antimikrobiyal ajanlar, RAS hastalarında gelişebilecek mikrobiyal kontaminasyonu veya sekonder enfeksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Tetrasiklinli ağız gargaraları sekonder enfeksiyonları önlemekle birlikte kolajenaz aktivitesini de askılar ve RAS' süresini, büyüklüğünü ve ağrı semptomlarını azaltır(24,25,26,60). Ancak RAS'ın rekürrens sıklığına herhangi bir etkisi yoktur.

RAS hastalarında klorheksidin glukonat içeren gargaraların aft sayısını azalttığını gösteren bazı çalışmalar olduğu gibi bazı çalışmalarda da bunu doğrulamayan sonuçlar bildirilmiştir(25,26,60). Klorheksidin dilin ve dişlerin kahverengi boyanmasına neden olabilir.

## **2.5. İnsülin ve İnsülin Direnci**

### **2.5.1. İnsülin**

İnsülin, pankreasın langerhans adacıklarındaki pankreas kitesinin yaklaşık %1'ini oluşturan beta-hücreleri tarafından üretilen bir hormondur. İnsülin molekülleri, 2 aminoasitten oluşan zincirin birbirlerine iki disulfür koprusuyla bağlanmasıyla oluşan 6000 dalton molekül ağırlığında polipeptit yapısındadır.

İnsülin, metabolizmayı düzenleyen en önemli hormonlardan biri olup metabolik etkileri glikojen, protein ve TAG sentezinde olduğu gibi anaboliktir(61). Ayrıca hücredeki çok sayıda protein ve mRNA'nın sentez veya yıkımda rol alan enzimlerin aktivelerini azaltıp yada artırarak hücrenin büyüme ve farklılaşmasını etkileyebilirler(62).

İnsülinin pankreastaki sentez basamaklarını sırasıyla özetle şöyledir:

- Nukleusta insülin kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu olur.
- mRNA stoplazmaya gelir ve kaba endoplazmik retikuluma bağlı polizom ile translasyona uğrar.
- Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.

- Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lumeni içine doğru uzar. Sonuçta preproinsulin oluşur.
- Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsulin oluşur.
- Proinsulin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınır. Orada proteazların etkisiyle c-peptit segmentini kaybederek insuline dönüşür. Dönüşüm golgiapararatından kopma sonucu oluşan insulin depo vezikullerinde devam eder.
- İnsulin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptiti de salgılanır(61).

Proinsulinin bir kısmı c-peptit segmentini kaybetmeden olduğu gibi dolaşıma verilir. Proinsülinin biyolojik etkinliği insüline benzer olup etkinliği insülinin % 10'u kadardır. İnsulin benzeri immum reaktivitenin %20'sini oluşturur(63).

C-peptit insülinde farklı olarak karaciğer tarafından tutulmaz. C-peptit insulin sekresyonunun periferik göstergesi olup düzeyleri unstabil klinik durumlarda bile insülin sekresyon hızını doğru gösterir(63).

İnsülin, etkilerini insülin reseptörü üzerinden gösterir, insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) reseptör üzerinden hareket eder. Hedef hücrelerde postreseptör sinyal yolları ile insülin değişik metabolik etkilerini gösterir. İnsülin reseptörün beta subuniti tirozinkinazdır. İnsülin subuniti bağlandığında aktive olur. Kinaz aktivitesi ve otofosforilasyon ile insülinin etkileri ortaya çıkar(64).

İnsulin, reseptörlere bağlanarak çok sayıda erken ve geç reaksiyonlar başlatır. İnsülinin başlattığı en erken reaksiyon membran reseptörüne bağlandıktan sonra saniyeler içinde glikozun hücre içine girişinin artmasıdır. İnsulinin enzimatik aktivite değişiklikleri üzerine etkisi dakikalar veya saatler içinde meydana gelirken sentezi insülinin kontrolünde olan enzimlerin miktarı üzerine etkisi ise daha geç başlar ve saatleri veya günleri bulabilir(61,63).

İnsülin sekresyonunu uyarıcı birçok madde bulunmakla birlikte en önemlileri başta glikoz ve aminoasitler olmak üzere vazoaktif intestinal peptit, sekretin, gastrin,

kolesistokinin gibi gastrointestinal hormonlar, glukagon,, glukokortikoidler, prolaktin, büyüme hormonu, plasental laktojen, cinsiyethormonları, parasempatomimetik ajanlardır. PTH düşük dozlarda beta hücrelerini uyarırken yüksek dozlarda inhibe eder. Hipertroidi  $\beta$  hücrelerinin glikoza duyarlılığını artırır. Somatostatinve epinefrin insülin sekresyonunu inhibe ederler(63).

İnsülin, karaciğerde glukoz sentez basamakları olan glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, glukoz üretimini baskılar. İnsülin, özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda glukozun glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere taşınmasını ve okside olmasını sağlar(65).İnsülin dokuların çoğunda aminoasitlerin hücreye girişini artırarak protein sentezini uyarır ve dolaşımdaki yağ asidi düzeyini yağ dokusunda hormon duyarlı lipaz'ın aktivitesini inhibe ederek azaltır.

İnsülinin hücre içinde yıkımında birçok enzim rol alır. Bunların en önemlisi “glutation insulin transhidrojenaz”dır. İnsülinin yıkıldığı başlıca organ karaciğer olup insülinin yarısı burada yıkılır. İnsülinin yıkıldığı diğer organlar; böbrek ve çizgili kaslar, yağ dokusu, eritrosit, granulosit, monosit, plasentadır. İnsülin böbreklerde glomerullardan süzülmeden sonra proksimal tubuluslardan absorpsiyona edilir. Bir kısmı tubulus hücrelerinde yıkılır(63).

### **2.5.2. İnsülin Direnci**

İnsülin direnci, insülinin periferik dokularda glukozun hücreye alınmasındaki etkisinin azalması veya kaybolması olayıdır. Hücrelere glikoz girişinin azalması nedeniyle kan glikoz düzeyi artar ve bu artan glikoz düzeyi insülinin salgılamasını uyarır. Sonuç olarak insülin direncinin en önemli tablosu olan hiperglisemi ve hiperinsülinemi oluşur. İnsülinin, karaciğerde glukoz sentez basamakları olan glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, glukoz üretimini baskılama etkisi azalacağından karaciğer kaynaklı glukoz üretimi artar. İnsülininkas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak, kas ve yağ dokusuna insülin aracılığıyla olan glukoz alımı azalır(65).

İnsülin direncinin etkisi insülineduyarlı olan tüm dokularda aynı oranda olmayabilir hatta bazı dokularda insülin etkisinde kısmi bir artışgörülebılır. İnsülin böbrekte renal tubuler aracılığıyla tuz ve su absorbsiyonunu kolaylaştırdığından hiperinsülinemide tuz ve su absorbsiyonu artar ve hipertansiyon gelişimine neden olabilir. Hiperinsulinemi, karaciğerde trigliserit sentezini artırarak hipertrigrisidemiye yol açabilir. Damar düz kasında insülin veya insülin benzeri growth faktor-1 9 reseptoru ile etkileşerek endotel proliferasyonunu artırıp ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilir(66).

İnsülin direncinde sedanter yaşam tarzı, yüksek kalorili beslenme alışkanlığı gibi çevresel etkenler yanında, kalıtımla gelen bazı özellikler de rol oynamaktadır. İnsülin direnci, abdominal obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür(67,68).İnsülin direncinin önemi obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi ile olan ilişkisi düşünöldüğünde daha iyi anlaşölmaktadır. İnsülin direnci sağlıklı populasyonda % 25, bozulmuş glukoz toleransında % 60 ve tip 2 diabetes mellitus (DM) olanlarda % 60-75 oranında görölür (69).

### **2.5.3. Etyoloji**

İnsülin direncinin etyolojisinde birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler, kalıtımsal ve edinsel mekanizmalar adı altında toplanabilir. Kalıtımsal nedenler, insülin reseptör, glukoz transporter ve signal proteinlerin mutasyonu ile oluşur. Edinsel sebepler, sedanter yaşam, sağlıksız beslenme, glukoz toksisitesi, , ilaçlar, artmış serbest yağ asitleri (FFA) ve yaşlanma ile gelişir(70).

İnsülin direncine neden faktörler, insülin reseptörünün yerine göre değişir. İnsülin reseptörüne ait nedenler, insülin reseptör sayılarının azalışı ile tirozinkinaz aktivasyonunun gerçekteşmemesi, insülin reseptör mutasyonları, insülin bağlanmasının azalması ve insülin reseptör bloker antikorlarının varlığıdır. Prereseptör nedenler, anormal insülin mutasyonları ve anti-insülin antikorlarıdır. Postreseptör nedenler ise defektif signal transdüksiyonu ve GLUT 4 mutasyonlarıdır. İnsülin direnci nedenlerinin bir arada görölmesi sıktır. Obezite, insülin direncinin en sık nedenlerinden biri olup, postreseptör anomali ile insülin salgısının azalışı ile de

ilişkilidir. Diğer reseptör ve postreseptör insülin direnci nedenlerini, Tip A sendromu, Tip B sendromu, leprechaunism, lipodistrofik durumlar, ataksi-telenjiektazi, Wermer sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu, pineal hipertrofiksendrom olarak sıralayabiliriz(64).

İnsülin direnci, glukokortikoidlerin fazla miktarda üretilmesi ve yüksek düzeyde sodyum alınımı ile ilişkilidir (71).Anti-androjen tedaviler, insülin direnci gibi metabolik değişikliklere neden olabilirler (72).Anti-HIV tedavi, kazanılmış bağışıklık hastalıkları, insülin direncine neden olabilirler(73) .İnsülin tedavisi, prereseptörinsülin direncine bir örnek olup, düşük titreli immunglobulin G ve anti-insülin antikorları seviyeleri artışına neden olabilir. Bu antikor artışı eskiden kullanılan sığır insülin tedavisinde barizken bugün kullanılan insülinlerde bu antikor artışı belirgin değildir (74).

İnsülin direncine bazı ilaçlar ve spesifik durumlar da neden olabilir. Yaşlanmaya bağlı GLUT-4 üretimi azaldığından insülin direnci artar. Akromegali, cushing sendromunda olduğu gibi endokrin hastalıklara bağlı insülin direnci gelişebilir. Glukokortikoidler, siklosporin, niacin ve proteaz inhibitörleri gibi ilaçlar, insülin direncine neden olurlar. Glukokortikoid tedavi ile glukoz intoleransı gelişimi sıktır.

Travmalar, cerrahi girişimler, ciddi infeksiyonlar gibi stres durumları, üremi, karaciğer sirozu, diyabetik ketoasidoz da insülin antagonistlerinin üretimini arttırarak insülin direncine neden olurlar(75).

#### **2.5.4. Epidemiyoloji**

Metabolik sendrom yetişkin bireylerde ortalama %25 oranında görülür(76).İnsülin direnci prevalansı, beyaz popülasyonda %3-16 oranı gösterilirken, Japonlarda %2'den azdır. Tip A insülin direnci, genelde genç hastalarda görülür. Tip B ise daha çok yaşlı kadınlarda görülür. PCOS'da daha çok yirmili yaşlardaki kadınların hastalığıdır. Leprechaunism, hayatın ilk yılında görülür iken, lipodistrofik durumlar, 6 yaş-puberte arasında daha sık rastlanır.

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite yaş ile birlikte artarken İnsülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki de daha çok orta yaşlılarda belirgindir. Obezitenin, epidemi tarzı artışı, çocuk ve gençlerde daha çok insülin direnci görülmesine neden olmuştur (77).Metabolik sendrom, orta yaşlı erkeklerde daha belirginken kadınlarda, kardiyovasküler risk artışının menopoz sonrası daha belirginleştiği bilinmektedir.

İnsülin direncine eşlik eden sendromlara göre insülin direncinin prognozu değişmektedir. Metabolik sendromda prognoz, komorbid durumlarla ve uygun tedavi ile ilişkilidir. Metabolik sendromu olanlardamiyokard infartüsü ve inmeden ölüm normal bireylere oranla üç kat daha fazla iken, tip 2 diyabet gelişimi beş kat daha fazladır.

İnsülin direnci koroner arter hastalığı, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet gelişiminde ortak etyolojik ajandır. İnsülin direncinde diyabet dışında retinopati, nöropati, böbrek yetmezliği, inme, yara iyileşmesinde bozukluk gibi birçok metabolik komplikasyonlar gelişebilir. İnsülin direnci, menstrual bozukluk, hiperandrojenemi, polikistik over sendromu, infertilite ve hepatosteatoz ile birlikte görülebilir (78).

### **2.5.5. Klinik Özellikler**

İnsülin direncinin klinik tablo, insülin direnci durumunun tipine ve düzeyine bağlı olarak değişir. Çoğu hastada, ciddi düzeyde insülin direnci olmasına rağmen bariz bir diyabetes mellitus kliniği görülmezken, bazı hastalarda günde iki yüz üniteden fazla insüline ihtiyaç duyulan diyabet mellitus kliniği vardır. Bu hastalarda diyabetin kliniği olan, poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı eşlik eder. Hastalık, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet, obezite, dislipidemi, hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı, mikrovasküler anjina gibi birçok klinik özellikte karşımıza çıkabilir.

Tip A insülin direnci, genç kadınlarda hiperglisemi ve virilizasyon birlikteliği ile görülüp PCOS eşlik edebilir. Bu hastalarda ilaveten PCOS kliniğinde görülen anovulasyon, adet düzensizliği, akne, saçların önden kaybı, infertilite, hirsutizm gibi hiperandrojenemi bulguları ve obezite vardır.

Tip B insülin direncinde, hipoglisemi bulguları daha ağırlıkta olup terleme, irritabilite, bilinç değişiklikleri görülür. Hipoglisemi, insülinomimetik antikörlerin, insülin reseptörünü etkilemesinden doğar.

Nadiren görülen diğer insülin direnci durumları, Rabson-Mendenhall sendromunda diş ve tırnak anomalileri, deri lezyonları, Leprechaunizm'de, anormal yüz görünümü, büyüme gecikmesi, lipodistrofik durumları varken, Werner sendromunda erken yaşlanma bulguları görülür. Pineal hipertrofik sendrom'da, prekoks puberte, diş ve tırnak anomalileri, Alstrom sendromunda ise, çocukluk körlüğü, ataksi-telenjektazi, hareket kusurları, duyma kusurları, immun yetmezlik semptomları, akciğer infeksiyonlarına eğilim, miyotonik distrofi, kas zayıflığı ve katarakt gibi görme bozuklukları vardır (78)

### **2.5.6. İnsülin Direncini ölçüm Yöntemleri**

İnsülin duyarlılığını *invivo* olarak ölçmek için ilk defa 1930'lu yıllarda Himsworth ve Kerr, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlardı ve bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır. İlerleyen yıllarda C-peptid ve insülin düzeylerinin daha hassas bir biçimde ölçülebilmesi, klinikte periferik insülin direncinin kantitatif olarak belirlenebilmesine olanak sağlamıştır (79).

### **2.5.7. İnsulin Duyarlılık İndeksleri**

İnsülin duyarlılığın günümüz şartlarında kolay, hızlı ve ucuz bir şekilde değerlendirmek mümkündür. Bu amaçla çeşitli testler tanımlanmış, bu yöntemlerin insülin direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır.



### **2.5.8. İnsülin, Glukoz, C-Peptid Oranları**

Geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların da tümünde İR saptanmıştır (79).

### **2.5.9. Oral Glukoz Tolerans Testi(OGTT)**

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960'lı yıllarından beri bilinmektedir. Özellikle 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması İR varlığını düşündürür (79).

### **2.5.10. Glukozun Sürekli İnfüzyon Modeli**

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanarak 0, 50, 55 ve 60. dakikalarda alınan örneklerde glikoz, insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür ve ortalamalarından  $\beta$  hücre fonksiyonu ve İR değerlendirilir(80).

### **2.5.11. İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin parenteral yolla verilmesini izleyerek azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin parenteral yolla verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ( $T_{1/2}$ ) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur(80).

### **2.5.12. Minimal Model İle Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)**

Glukoz ve insülin değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08.00 de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. Kan örnekleri alındıktan sonra 0.5gr/kg intravenöz glukoz verilir. Sonrasında tekrar kan örneği alınır Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır(80).

### **2.5.13. Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi**

Periferik insülin direncini belirlemede “gold standart” olarak kabul edilir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda Normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Test süresi 120-180 dakikadır. Normal bireylerde glukoz kullanım hızı 4.7-8.8 mg/kg/dk olarak bulunmuştur. İnsülin resistansı olan bireylerde glukoz kullanım hızı azalmış olarak bulunur. İnvaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli kişilerin varlığı gerektiğinden rutinde değil araştırma amacıyla kullanılan çok değerli bir testtir(80).

### **2.5.14. Homeostasis Model Assesment (HOMA)**

Matthews ve arkadaşları tarafından 1985’de tanımlanan HOMA testi, hem insülin rezistansı hem de  $\beta$ -hücre fonksiyonunu gösterebilen diğer yöntemlere göre uygulanması daha kolay bir testtir. Bu yöntemde açlık plazma glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak IR saptanır. Geniş popülasyonlara uygulanabilir(81,82).

[HOMA: açlık insülini ( $\mu\text{u/ml}$ ) x açlık plazma glukozu ( $\text{mg/dl}$ ) / 405] denklemi ile hesaplanır. HOMA testi ile ölçülen İR'nin (HOMA-IR), hiperinsülinemik öglisemik klemp, açlık insülin konsantrasyonu ve hiperglisemik klemp ile ölçülen İR ile kuvvetli korelasyon gösterdiği bulunmuştur(79).

#### **2.5.16. QUICKY(Quantative İnsülin Sensitivity Check Index)**

İnsülin duyarlılığını gösterir. Bazal insülin ve bazal glukoz düzeyleri kullanılarak hesaplanan ve klemp tekniği ile korelasyon gösteren bir yöntemdir. Ancak açlık glukozu ve açlık insülin düzeyi kullanıldığından QUICKY daha çok hepatik insülin sensitivitesini göstermektedir(83).

#### **2.5.17. Tedavi**

En uygun tedavi yöntemi sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz ve kilo kaybının temini için yaşam şekli değişikliğinin sağlanmasıdır(84). Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şarttır. Sadece kalori kısıtlanması ile kilo kaybı olmasa bile kısa bir süre sonra insülin sensitivitesi artar. Obezite tedavisinde “gerçekçi hedef” ideal vücut ağırlığı değil, o anki vücut ağırlığının %10'unun altı ay süresince kaybedilmesidir. Hem yağ oranının hem de günlük kalori alımının kısıtlandığı bir diyet, metabolizmayı olumlu etkileyerek dengeli bir kilo kontrolünü sağlayabilir. Düzenli fiziksel aktivite hedeflenen kiloya ulaşmayı kolaylaştıracak ve bu kilonun korunmasında yardımcı olacaktır. Diyetteki yağ oranı artıp kalori azaltıldığında, insülin direncinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (85).İntravenoz glikoz tolerans testi ile insülin duyarlılığını ölçen ve 1,625 vakayı kapsayan bir çalışmada diyetle alınan yağ yüzdesi ile insülin duyarlılığı arasında ters ilişki saptanmıştır(86).

İnsülin direncinin kırılmasında egzersizin önemi şüphesiz ki büyüktür. Thorell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, egzersizin, GLUT-4 reseptörlerinin plazma membranına taşınması yoluyla, iskelet kasında glikoz transportunu arttırdığı gösterilmiştir(87). IRAS çalışması da egzersizin insülin aktivitesi üzerine olumlu etkilerini onaylamıştır(86).

Tip 2 DM hastalarında insülin duyarlılığını arttırıcı ilac olarak biguanidlerin ve tiazolidinedidonların kullanımı da diyet ve egzersizin yeterli olmadığı hastalar için iyi bir secenektir. Bu konuda yapılan çalışmalar, hem diyabetin önlenmesinde ve\veya geciktirilmesinde hem de IR'nin düzeltilmesinde son derece olumlu sonuçlar vermiştir (88,89).

Sonuç olarak, dünyada giderek daha fazla sayıda insanı etkileyen, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak kabul edilen insülin direnci, altta yatan mekanizmalar ve yeni tedavi yöntemleri keşfedilmeyi beklemektedir.



### 3. MATERYAL METOD

Çalışmamıza 50 Rekürren aftöz stomatithastası ve 40 sağlıklı birey dahiledildi. Hastaların tamamı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma hastanesi, Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve cerrahisi ana bilim dalı polikliniğine başvuran hastalardan oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda başta Behçet hastalığı olmak üzere tekrarlayan aftöz ülserasyona neden olabileceksistemik hastalıklar ekarte edildi. Hastalar aktif ve pasifolarak iki kategoriye ayrıldı.

Muayene esnasında oral aftöz ülserasyon saptanan hastalar aktif, mevcutaft saptanmayan olgular ise pasif kategoriye dahil edildi. Tüm olgulardan anamnez alındı, fizik muayene yapıldı ve şu laboratuvar testleri çalışıldı: Açlık kan glukozu, insülin, LDL, HDL, B12 vitamini, folat, ferritin. Sonrasında HOMA IR değerleri hesaplandı.

Diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, malignite, enfeksiyon, otoimmün hastalığı olan olgular ve ilaç anamnezi veren hastalar yine çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu herhangi bir hastalık anamnezi alınmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluştu.

Hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda kan örnekleri en az 12 saat açlık sonrası antekübital venden alındı. Açlık kan glukozu (*cihaz adı markası*), *enzimatik otomatik analizörde* çalışıldı. Açlık serum insülini *Liaison immünolimünometrik* ölçümle çalışıldı (*cihaz adı markası*). LDL ve HDL düzeyleri *homojenöz enzimatik kalorimetrik* yöntemle ölçüldü (*cihaz adı markası*). Vitamin B12, folat ve ferritin *düzeyleri ise .....yöntemiyle saptandı (cihaz adı-markası)*.

Çalışmamız için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı(*buraya ek numarası gelecek*).Yine çalışma kapsamına alınan tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubundan aydınlatılmış onam formu alındı.

İstatiksel analizler SPSS 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı (*Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA*). Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov smirnov, varyans eşitliği ise Levene testi ile test edildi. Sürekli değişkenler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. Grup ortalamalarının kıyaslanmasında sayısal değişkenler için Independent-Samples T-Test ve Mann whitney u testleri, kategorik değişkenler için ki kare testi kullanıldı. İkili kıyaslamalar da istatistiksel olarak önemli değerlendirilen LDL, insülin ve insülin direnci parametreleri multivariate modele dahil edildi. Stepwise logistik regresyon analizi rekürren aftöz stomatitbağımsız risk faktörlerinin tespit etmede kullanıldı. A receiver operator characteristic(ROC) eğrisi A rekürren aftöz stomatiti için insülin ve LDL cut of değerini tespit etmek için kullanıldı. Eğrinin altındaki alan(AUC) testin doğruluğu için hesap edildi. Tüm karşılaştırmalarda  $p < 0.05$  düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması  $31\pm 12$ , kontrol grubunun yaş ortalaması  $34\pm 16$  idi.

Hasta grubunun 43'ünde (% 86) majör, 6'sında minör (%12) ve 1'inde herpetiform aftöz stomatit tespit edildi.

Açlık kan glukozu, ferritin, folat, vitamin B12 ve HDL düzeylerinde; hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel değer saptanmadı.

**İnsülin, HOMA-IR ve LDL düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ; sırayla) bulundu.**

Aft morfolojisi ile ilgili istatistikler Tablo 1'de, Aft sayı ve sıklığı istatistikleri Tablo 2'de, Hasta grubu ile ilgili tüm parametreler Tablo 3'te, sağlıklı kontrol grubu ile ilgili tüm veriler ise Tablo 4'te detaylı şekilde verilmiştir.



Şekil 4. Hasta grubu, cinsiyet dağılımı



Şekil 5. Sağlıklı kontrol grubu, cinsiyet dağılımı



Şekil 6. Aft morfolosi dağılımı

**Tablo 1.** Aft Görülme Sayı ve Sıklığı

| <i>Aft Sayı ve Sıklığı</i> |            |                          |
|----------------------------|------------|--------------------------|
|                            | Aft sayısı | Görülme sıklığı (yıllık) |
| Ortalama                   | 1,94       | 6,66                     |
| Ortanca                    | 2,00       | 6,00                     |
| Standart Sapma             | ,719       | 3,804                    |
| Minimum                    | 1          | 3                        |
| Maksimum                   | 4          | 20                       |



**Tablo 2.** Aft Morfolojisi

| <i>Aft morfolojisi</i> |        |       |               |               |
|------------------------|--------|-------|---------------|---------------|
|                        | Sıklık | Oran  | DoğrulukOranı | KümülatifOran |
| Minör                  | 43     | 86,0  | 86,0          | 86,0          |
| Major                  | 6      | 12,0  | 12,0          | 98,0          |
| Herpetiform            | 1      | 2,0   | 2,0           | 100,0         |
| Total                  | 50     | 100,0 | 100,0         |               |



**Tablo 3.Hasta Grubu ile İlgili Parametreler**

| Hasta No | Yaş | Cinsiyet | İnsülin | HOMA-IR | AKG | Ferritin | Folat | Vit B12 | HDL | LDL   | MaA | MIA | HA | Aft sayısı | Sıklık (yıllık) |
|----------|-----|----------|---------|---------|-----|----------|-------|---------|-----|-------|-----|-----|----|------------|-----------------|
| 1        | 26  | E        | 24,4    | 6,92    | 115 | 158,6    | 6,38  | 143     | 39  | 68,4  | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 2        | 54  | E        | 5,65    | 1,43    | 103 | 21,2     | 5,32  | 238     | 47  | 73    | (+) |     |    | 3          | 5               |
| 3        | 25  | E        | 2,02    | 0,49    | 98  | 25,6     | 6,91  | 220     | 70  | 114   | (+) |     |    | 2          | 7               |
| 4        | 40  | K        | 12,84   | 3,13    | 99  | 36,3     | 9,82  | 123     | 38  | 89,8  | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 5        | 11  | E        | 4,51    | 1,06    | 96  | 63,4     | 14,92 | 272     | 57  | 218   | (+) |     |    | 3          | 3               |
| 6        | 35  | K        | 7,05    | 1,63    | 94  | 5,3      | 761   | 192     | 52  | 84    | (+) |     |    | 2          | 4               |
| 7        | 64  | K        | 4,62    | 1,12    | 99  | 127,3    | 11,09 | 205     | 41  | 182   | (+) |     |    | 3          | 6               |
| 8        | 17  | K        | 9,51    | 2,2     | 94  | 32,7     | 10,51 | 231     | 32  | 175   | (+) |     |    | 3          | 4               |
| 9        | 11  | E        | 2,13    | 0,46    | 89  | 53,3     | 18,46 | 266     | 46  | 123,8 | (+) |     |    | 2          | 5               |
| 10       | 27  | E        | 5,65    | 1,31    | 94  | 139,2    | 5,51  | 232     | 48  | 107   | (+) |     |    | 2          | 4               |
| 11       | 29  | K        | 7,73    | 1,7     | 89  | 1,6      | 4,2   | 633     | 45  | 102   | (+) |     |    | 3          | 10              |
| 12       | 29  | E        | 1,89    | 0,43    | 92  | 6,2      | 9,5   | 310     | 41  | 172   |     | (+) |    |            | 5               |
| 13       | 44  | K        | 4,08    | 0,88    | 87  | 8,7      | 7,8   | 250     | 30  | 104,6 | (+) |     |    | 2          | 12              |
| 14       | 32  | E        | 6,25    | 1,34    | 87  | 13,2     | 5,6   | 321     | 53  | 129,8 | (+) |     |    | 2          | 5               |
| 15       | 31  | K        | 22,79   | 6,3     | 112 | 12,9     | 15,18 | 637     | 30  | 167   | (+) |     |    | 2          | 3               |
| 16       | 30  | E        | 17,79   | 4,52    | 103 | 13,6     | 4,65  | 105     | 35  | 159,6 | (+) |     |    | 2          | 5               |
| 17       | 37  | K        | 2,61    | 0,64    | 100 | 7,5      | 5,3   | 98,2    | 80  | 156   | (+) |     |    | 4          | 6               |
| 18       | 41  | K        | 9,68    | 2,75    | 115 | 39,9     | 4,84  | 190     | 44  | 163,4 | (+) |     |    | 3          | 7               |
| 19       | 20  | E        | 5,21    | 1,25    | 97  | 42,8     | 6,2   | 279     | 62  | 97,2  | (+) |     |    | 3          | 9               |
| 20       | 23  | K        | 5,42    | 1,14    | 85  | 49,1     | 4,56  | 181     | 56  | 153,8 | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 21       | 15  | K        | 3,5     | 0,81    | 93  | 56,1     | 9,24  | 206     | 44  | 85,8  | (+) |     |    | 2          | 10              |
| 22       | 22  | E        | 2,85    | 0,56    | 79  | 48,8     | 8,2   | 501     | 37  | 74,6  | (+) |     |    | 1          | 5               |
| 23       | 39  | K        | 3,05    | 0,72    | 96  | 28       | 10,11 | 205     | 50  | 92,4  | (+) |     |    | 2          | 12              |
| 24       | 29  | E        | 3,44    | 0,85    | 103 | 122      | 8,55  | 97      | 58  | 159,6 | (+) |     |    | 2          | 7               |
| 25       | 22  | K        | 9,9     | 2,52    | 103 | 35,2     | 4,24  | 336     | 40  | 116   | (+) |     |    | 2          | 8               |
| 26       | 35  | E        | 6,76    | 1,57    | 94  | 84,3     | 7,65  | 120     | 36  | 77,4  | (+) |     |    | 2          | 4               |
| 27       | 10  | E        | 2,31    | 0,49    | 87  | 27,7     | 8,58  | 310     | 58  | 96,8  | (+) |     |    | 1          | 3               |
| 28       | 27  | E        | 12,95   | 2,68    | 84  | 90,8     | 4,45  | 127     | 25  | 59,2  | (+) |     |    | 1          | 8               |
| 29       | 39  | E        | 3,44    | 0,73    | 86  | 270,9    | 12,3  | 386     | 64  | 123,8 | (+) |     |    | 1          | 3               |
| 30       | 25  | K        | 6,45    | 1,26    | 79  | 24,4     | 11,43 | 151     | 42  | 70,2  | (+) |     |    | 1          | 10              |
| 31       | 27  | E        | 7,41    | 1,72    | 94  | 49,8     | 5,51  | 270     | 36  | 68    | (+) |     |    | 2          | 10              |
| 32       | 48  | E        | 5,45    | 1,06    | 79  | 199,5    | 11,2  | 211     | 57  | 138,8 | (+) |     |    | 1          | 3               |
| 33       | 39  | K        | 6,49    | 1,73    | 108 | 7,5      | 7,81  | 163     | 72  | 92    | (+) |     |    | 2          | 5               |
| 34       | 44  | K        | 12,4    | 2,63    | 86  | 23,1     | 5,27  | 674     | 29  | 154   | (+) |     |    | 1          | 20              |
| 35       | 30  | E        | 2,53    | 0,57    | 92  | 106      | 8,99  | 220     | 41  | 96,9  | (+) |     |    | 2          | 10              |
| 36       | 11  | K        | 3,97    | 0,87    | 89  | 42,7     | 10,56 | 225     | 49  | 65,6  | (+) |     |    | 1          | 5               |
| 37       | 30  | E        | 8,59    | 1,89    | 88  | 69,1     | 3,27  | 270     | 39  | 160   | (+) |     |    | 2          | 7               |
| 38       | 29  | K        | 17,94   | 4,33    | 98  | 30,3     | 7,31  | 213     | 50  | 89    | (+) |     |    | 1          | 10              |
| 39       | 16  | K        | 10      | 1,63    | 66  | 19,8     | 6,27  | 100     | 45  | 73    | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 40       | 54  | K        | 4,02    | 0,91    | 92  | 25,8     | 10,4  | 185     | 46  | 174   | (+) |     |    | 2          | 3               |
| 41       | 44  | K        | 13,4    | 3,24    | 98  | 32,7     | 14,07 | 283     | 50  | 148   | (+) |     |    | 1          | 4               |
| 42       | 24  | E        | 3,65    | 0,85    | 95  | 36,6     | 6,49  | 210     | 47  | 87,5  | (+) |     |    | 1          | 4               |
| 43       | 23  | K        | 9,35    | 1,96    | 85  | 4,9      | 7,34  | 142     | 61  | 103   | (+) |     |    | 1          | 12              |
| 44       | 22  | K        | 7,01    | 1,61    | 93  | 10,4     | 6,12  | 167     | 46  | 91,4  | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 45       | 22  | K        | 3,36    | 0,71    | 85  | 42,9     | 4,58  | 201     | 67  | 67,6  | (+) |     |    | 2          | 6               |
| 46       | 32  | E        | 1,74    | 0,44    | 103 | 33,3     | 12,29 | 177     | 58  | 72    | (+) |     |    | 3          | 3               |
| 47       | 39  | E        | 1,85    | 0,41    | 89  | 55,4     | 6,34  | 265     | 49  | 81    | (+) |     |    | 2          | 5               |
| 48       | 28  | K        | 16,12   | 3,54    | 89  | 8,7      | 3,92  | 216     | 63  | 80,4  | (+) |     |    | 2          | 20              |
| 49       | 48  | E        | 27,73   | 5,81    | 85  | 188,2    | 5,51  | 245     | 40  | 126   | (+) |     |    | 1          | 3               |
| 50       | 41  | E        | 6,51    | 1,51    | 94  | 45,9     | 6,67  | 431     | 56  | 149,6 | (+) |     |    | 2          | 3               |

**Tablo 4.** Sağlıklı Kontrol Grubu ile İlgili Veriler

| Hasta No | Yaş | Cinsiyet | İnsülin | HOMA IR | AKG  | Ferritin | Folat | Vit B12 | HDL | LDL   |
|----------|-----|----------|---------|---------|------|----------|-------|---------|-----|-------|
| 1        | 51  | E        | 5,31    | 1,25    | 96   | 110      | 5,85  | 367     | 44  | 130   |
| 2        | 9   | K        | 2,07    | 0,45    | 88   | 58,5     | 13,7  | 205     | 55  | 88,4  |
| 3        | 20  | E        | 2,65    | 0,55    | 84   | 18,5     | 5,73  | 219     | 47  | 82    |
| 4        | 32  | E        | 7,56    | 2,52    | 136  | 44,3     | 4,46  | 183     | 43  | 141,6 |
| 5        | 27  | K        | 4,08    | 0,99    | 99   | 14,3     | 5,91  | 410     | 41  | 136   |
| 6        | 50  | E        | 4,91    | 1,17    | 97   | 21,1     | 8,8   | 257     | 41  | 88,2  |
| 7        | 39  | K        | 6,77    | 1,72    | 103  | 53,5     | 10,4  | 333     | 58  | 85    |
| 8        | 36  | E        | 3,46    | 0,8     | 94   | 54       | 9,63  | 194     | 53  | 124   |
| 9        | 6   | E        | 5,32    | 1,19    | 91   | 19       | 7,12  | 592     | 58  | 53,8  |
| 10       | 21  | E        | 7,08    | 1,55    | 89   | 32,1     | 8,24  | 167     | 41  | 81,4  |
| 11       | 21  | E        | 6,91    | 1,51    | 89   | 74,9     | 5,72  | 253     | 44  | 86    |
| 12       | 26  | E        | 4,7     | 1,29    | 111  | 182,7    | 4,04  | 171     | 37  | 92    |
| 13       | 30  | K        | 7,15    | 1,6     | 91   | 45,8     | 7,07  | 238     | 50  | 86    |
| 14       | 18  | K        | 6,78    | 1,49    | 89   | 5,8      | 6,04  | 113     | 50  | 60,6  |
| 15       | 27  | E        | 3,42    | 0,76    | 90   | 28,5     | 6,18  | 165     | 49  | 107   |
| 16       | 31  | E        | 5,93    | 1,62    | 111  | 51,8     | 12,3  | 212     | 39  | 93,2  |
| 17       | 51  | K        | 7,5     | 1,74    | 94   | 71,6     | 8,58  | 493     | 58  | 77,2  |
| 18       | 61  | E        | 2,29    | 0,57    | 101  | 309      | 7,71  | 484     | 39  | 191,8 |
| 19       | 25  | E        | 2,17    | 0,44    | 82   | 9,7      | 5,12  | 149     | 53  | 75    |
| 20       | 23  | E        | 8,95    | 1,9     | 86   | 8,8      | 4,92  | 105     | 43  | 79    |
| 21       | 37  | K        | 7,14    | 1,51    | 88   | 34,6     | 6,93  | 303     | 72  | 95    |
| 22       | 34  | E        | 4,34    | 0,95    | 89   | 78,2     | 3,16  | 235     | 51  | 81,8  |
| 23       | 12  | E        | 5,21    | 1,31    | 101  | 11       | 7,47  | 199     | 51  | 97,8  |
| 24       | 42  | E        | 2,39    | 0,61    | 105  | 46       | 4,99  | 205     | 56  | 92    |
| 25       | 23  | E        | 3,98    | 0,89    | 91   | 28,7     | 6,77  | 165     | 32  | 79    |
| 26       | 48  | E        | 1,96    | 0,49    | 101  | 34,5     | 4,57  | 142     | 44  | 102   |
| 27       | 26  | E        | 2,3     | 0,51    | 90   | 66,7     | 6,24  | 229     | 46  | 73    |
| 28       | 39  | E        | 6,9     | 1,43    | 84   | 40,5     | 6,8   | 128     | 32  | 67    |
| 29       | 12  | K        | 2,24    | 0,51    | 93   | 42,4     | 6,89  | 552     | 60  | 106,8 |
| 30       | 25  | E        | 4,44    | 0,96    | 88   | 34       | 8,1   | 199     | 39  | 97,8  |
| 31       | 44  | E        | 3,28    | 0,69    | 86   | 48       | 3,9   | 140     | 49  | 92,8  |
| 32       | 52  | E        | 7,9     | 1,9     | 97   | 209      | 6,9   | 192     | 35  | 134,8 |
| 33       | 36  | K        | 5,53    | 1,1     | 81   | 17,4     | 6,18  | 179     | 55  | 140   |
| 34       | 36  | K        | 9,58    | 2,1     | 91   | 9,2      | 8,48  | 287     | 47  | 61,2  |
| 35       | 63  | E        | 2,99    | 0,62    | 85   | 98       | 2,55  | 147     | 61  | 141   |
| 36       | 47  | K        | 6,8     | 1,46    | 87   | 20,8     | 11,7  | 149     | 54  | 94    |
| 37       | 58  | E        | 2,59    | 0,61    | 95   | 30,2     | 12,3  | 150     | 31  | 59,4  |
| 38       | 19  | K        | 3,95    | 0,81    | 83   | 15,4     | 7,5   | 209     | 50  | 126,8 |
| 39       | 73  | E        | 4,06    | 1,08    | 108  | 11,6     | 16,2  | 235     | 60  | 90,6  |
| 40       | 26  | E        | 14,05   | 91      | 73,9 | 7,01     | 271   | 26      | 140 | 97    |

## 5. TARTIŞMA

Rekürren aftöz stomatit oral mukozada tekrarlayıcı karakterde ülserasyonlarla karakterize bir hastalıktır. Aftöz ülserler; Behçet hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları sistemik patolojilerde de görülebilmesine karşın RAS izole bir antitedir ve eşlik eden sistemik bir hastalık yoktur (1,2,3)

Bu çalışmada hedefimiz, rekürren aftöz stomatit ve insülin direnci arasındaki olası ilişkinin varlığını ortaya koymaktır. Bugüne kadar hem RAS ve hem de insülin direncini etyopatogenetik temelde açıklamaya çalışan tüm hipotezler inflamatuvar süreçlere odaklanmıştır. Her iki antitenin olası etyopatogenetik mekanizmaları çalışmamızın genel bilgiler bölümünde detaylı şekilde verilmiş olsa da bu mekanizmaların “inflamasyon” temelinde birlikte tartışılması isabetli olacaktır.

RAS’ın etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış ancak çeşitli mekanizmalar suçlanmıştır. Yapılan çalışmalarda T-helper Tip 1 sitokinin patogenetik mekanizmada kilit rol oynadığına dair güçlü işaretler saptanmıştır. RAS lezyonlarının immünolojik analizinde T helper Tip 1 hücrelerinin immünolojik yanıtı tetiklediği ve inflamatuvar süreci başlattığı gösterilmiştir. Diğer yandan keratinositler tarafından sekrete edilebilen TNF alfa ve IL-1’in T hücrelerini aktive edebileceği öne sürülmüştür. RAS hastalarındaki T hücrelerinin oral mukozal epitelyum hücreleri üzerine direkt sitotoksik etkileri olabileceği ve keratinosit lizisine neden olabileceği ortaya konulmuştur (1, 6)

Aftöz ülserasyonların patogenezi; vasküler dilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyon sırasıyla gerçekleşmektedir (11, 35, 38).

İnflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişki çok eskiden beri bilinmekteydi ancak bu ilişki büyük ölçüde epidemiyolojik kanıtlar temelinde değerlendirilmekteydi ve fizyopatolojik mekanizma bilinmiyordu. Ancak özellikle son yıllarda inflamasyonun insülin direnci patogenezinde baş rol oynadığı daha açık şekilde ortaya konulmuştur. Proinflamatuvar sinyal yolları ve azalmış insülin sensitivitesi arasındaki ilişki oldukça nettir. Örneğin, artmış TNF alfa, IL-6 ve IL-

8seviyeleri bir çok farklı insülin direnci durumunda gösterilmiştir. Yine non spesifik bir akut faz reaktanı ve inflamatuvar parametre olan C- reaktif protein düzeylerinin de insülin direnci durumunda arttığı gösterilmiştir (90, 91, 92, 93).

RAS patogenezinde, sitokin yanıtının Herpes virüs ve streptokoklar gibi enfeksiyöz etkenler, travma, nutrisyonel eksiklikler, emosyonel stres gibi faktörlerle tetiklenebileceği düşünülmektedir (2,6). Yine Behçet hastalığında da proinflamatuvar sitokinlerin rolü, hastalık aktivitesi ile korelasyonu gösterilmiştir (94). Behçet hastalığı ve insülin rezistansı ilişkisi de ortak inflamatuvar patogenezin sonucu gibi görünmektedir

İnsülin direnci durumunda insülin seviyeleri normaldir ancak insüline biyolojik yanıt bozulmuştur. Behçet hastalığı, ankilozan spondilit, romatoid artrit gibi sistemik inflamatuvar patolojilerde insülin direnci insidansının arttığı gösterilmiştir (95,96).

Kim ve arkadaşları 82 Behçet hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, Behçet hastalığı olgularında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında insülin direncine belirgin eğilim olduğunu saptamışlardır (9). Yine Erdem ve ark. da, Behçet hastalığı ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışma yapmış ve söz konusu ilişkinin inflamasyon ve endotelial disfonksiyon temelinde geliştiğini ileri sürmüşlerdir (97).

Literatürde RAS ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi konu alan oldukça az çalışma vardır. Takçı ve arkadaşları 81 RAS hastası ve 61 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmalarında açlık kan glukozu, insülin, c-peptid, hemoglobin A1c, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve HOMA IR parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmada hasta grubunda HOMA IR değerleri, glukoz, total kolesterol ve HDL düzeyleri sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1).

**Çalışmamızda ise insülin, HOMA-IR ve LDL düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ; sırayla) bulundu.** Her iki çalışma da Rekürren aftöz stomatit ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Çalışmamızda RAS olgularında rutin olarak kontrol edilen vitamin B 12, ferritin, folik asit gibi parametreler de kontrol edilmiş ancak dikkat çekiçi şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Çalışmamızda insülin direncinin yanı sıra LDL düzeylerinin de hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, rekürren aftöz stomatitin metabolik hastalıkla olası bir ilişkisine dair soru işaretlerine neden olmuştur. RAS ve metabolik hastalık arasındaki olası ilişkinin başka bir çalışmaya konu olmaya değer olduğu kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

Literatürde RAS ve insülin direnci ilişkisini araştıran oldukça az çalışma bulunmaktadır. Bu ilişkiyi destekleyen veriler ortaya koyan çalışmamızın bu yönüyle literatüre önemli bir katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Her iki antitenin ortak inflamatuvar süreç temelinde gelişiyor olma olasılığı oldukça güçlü görünmektedir. Bu anlamda daha geniş hasta popülasyonun dahil edildiği ve beraberinde inflamasyon parametrelerinin de ölçüldüğü çalışmalar bu olası ilişkiyi daha güçlü şekilde aydınlayabilecektir. Çalışmamızda elde edilen veriler; klinik pratikte RAS olgularında diyabet ve prediyabetin ekarte edilmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Takci Z, Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG. Elevated insulin resistance in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig*. 2015;19(6):1193-7.
2. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchórzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)/CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett*. 2005;15;99(1):57-62. Epub 2005 Jan 22.
3. Riera Matute G, Riera Alonso E. Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology. *Reumatol Clin*. 2011 Sep-Oct;7(5):323-8.
4. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr;46(3):198-206.
5. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J Clin Invest*. 2008 Sep;118(9):2992-3002
6. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *and J Rheumatol*. 2006 Nov-Dec;35(6):472-5.
7. Ahrén B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):2-8.
8. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR *Diabetes Care*. Use and abuse of HOMA modeling. 2004 Jun;27(6):1487-95.
9. Kim, S. K, Choe, J. Y, Park, S. H., Lee, S. W., Lee, G. H., Chung, W. T. . Increased insulin resistance and serum resistin in Korean patients with Behcet's disease. *Archives of medical research*, 2010; 41(4), 269-274.
10. Cakır, E . Is there any relationship between recurrent oral aphthous stomatitis and prediabetes?. *Medical hypotheses*,2013, 81 (3): 512-513.
11. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15: 185-205.



12. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12:1-21.
13. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid.* 2005; 13:1687-94.
14. Ferguson MM, McKay Hart D, Lindsay R, et al. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg.* 1978; 7:463-70.
15. Çiçek Y, Canakçi V, Ozgöz M, et al. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent.* 2004; 64:151-6.
16. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2005; 49:31-47.
17. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1994; 22:243-53.
18. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000; 3:95-112.
19. Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011; 44:79-88.
20. Rioboo-Crespo Mdel R, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10:376-87.
21. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med.* 2006; 355:165-72.
22. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* 2010; 23:281-90.
23. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2007; 35:152-9.
24. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18:949-962.
25. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134:200-7.

26. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KH, Hayrinen-Immonen R, Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int.J. Oral Maxillofac Surg* 2004, 33, 221-234
27. 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.
28. Birek C, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol* ed. 1999, 28, 197-203
29. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci* 2000, 42, 225-229.
30. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, et al. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol*. 1973; 44:712-4.
31. Dodd K, Ruchman I. Herpes simplex virus not the etiologic agent of recurrent stomatitis. *Pediatrics*. 1950; 5:883-7.
32. Griffin JW. Fluorescent antibody study of herpes simplex virus lesions and recurrent aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1963; 16:945-52.
33. Hussain L, Ward R, Lehner T, et al (1986). Herpes simplex virus IgG, IgM and IgA subclass from sera of patients with Behcet's disease and controls. In Lehner T, Barnes CG, eds. *Recent advances in Behcet's disease*. Royal Society of Medicine: London, pp. 73-77.
34. Hooks JJ. Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol*. 1978; 7:353-64.
35. Porter SR, Leao IC. Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment. Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306.
36. Raborn GW, Grace MG. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc*. 2003;69(8):498-503.
37. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med*. 1997;26(4): 192-197.
38. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.

39. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody- dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clin Exp Immunol.* 1981; 44: 603-610.
40. 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.
41. 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.
42. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998; 9:306-21.
43. Bánóczy J, Sallay K. Comparative cytologic studies in patients with recurrent aphthae and leukoplakia. *J Dent Res.* 1969; 48:271-3.
44. Sallay K. Recurrent aphtha. *Fogorv Sz.* 1968; 61:18-22.
45. Stone OJ. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses.* 1991; 36:341-4.
46. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981; 283:1569-70.
47. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 33:400-6.
48. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009; 64:645-8.
49. Yaacob HB, Ab Hamid J. Use of antidepressants in aphthous ulceration--a clinical experience. *Dent J Malays.* 1985; 8:33-8
50. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011; 15:252-6.
51. Porter SR, Hegarty A, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000; 18: 569-578.
52. 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.

53. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26:728-32.
54. Weusten BL, Van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency *Neth J Med* 1998, 53(4), 172-5.
55. Poster SR, Scully, Flint S, Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988, 66(1). 41-4.
56. 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.
57. 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.
58. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 358-360.
59. Atkin PA, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.* 2002; 8: 173-176.
60. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent.* 2002;50(2):157-166.
61. Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry, second Edition, by Pamela C. Champe and Richard A, Harvey, J.B. Lippincott company, PA, 1994, 269-277
62. Millar DJ, Dawnay AB. Heat sterilization of PD fluid promotes advanced glycation end product (AGE) formation. *J Am Soc Nephrol* 1995;6(3):551
63. Pedersen O, Bak JF, Andersen PH. Evidence against altered expression of GLUT 1 or GLUT 4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990;39:865-70.
64. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 2-8.
65. Scott M, Grundy MD, James I, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
66. Caro J, F: Clinical Review 26, Insulin Resistance In obese and Nonobese Man. *J. Clin Endocrin and Metab.* 1991;73(4): 691-695.

67. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, et al. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992;41(12):1575-86.
68. Saad MF, Knowler WC, Pettit DJ, et al. A two step model for development of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1991;90(2):229-35.
69. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(6):1169-73.
70. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation*. 2008; 117(6): 754-761.
71. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA et al. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2014; 80(5): 677-684.
72. Yu IC, Lin HY, Sparks JD et al. Androgen receptor roles in insulin resistance and obesity in males: the linkage of androgen-deprivation therapy to metabolic syndrome. *Diabetes* 2014; 63(10): 3180-3188.
73. DE Wit S, Sabin Ca, Weber R et al. Incidence and risk factors for new-onset diabetes in HIV-infected patients: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Diabetes Care* 2008; 31(6): 1224- 1229.
74. Mari A, Ahren B, Pacini G. Assessment of insulin secretion in relation to insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab care* 2005; 8(5): 529-533.
75. Van Raalte DH, Brands M, Van der Zijl NJ et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54(8): 2103-2112.
76. Sarti C, Gallagher J. The metabolic syndrome prevalence, CHD risk and treatment. *J Diabetes Complications* 2006; 20(2): 121-132.
77. Levy- Marchal C, Arslanian S, Cutfield W et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective and future directions. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5189-5198.
78. Kahn R, Buse J, Ferrannini E et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the

European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2289-2304.

79. Yenigün M (Editör). İnsülin direnci ve ölçüm metodları. In: Altuntaş Y. Her yönüyle diabetes mellitus. 2nci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2001:839-52.
80. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Journal Clinic Medicine, metabolik sendrom özel sayısı*. İstanbul, 2005:12-8.
81. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004;27(6):1487-95.
82. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insülin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insülin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28(7):412-9.
83. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Qualitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-10.
84. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
85. Swinburn BA, Boyce VL, Bergman RN, et al. Deterioration in carbohydrate metabolism and lipoprotein changes induced by modern high fat diet in Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73(1):156-65.
86. Mayer-Davis EJ, Monaco JH, Hoen HM, et al. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population: the role of obesity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Am J Clin Nutr* 1997;65(1):79-87.
87. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277(4):733-41.
88. Stumvoll M, Nurjhan N., Perriello G, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulindependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1995;333(9):550-4.
89. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Trial Investigators: effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose

tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368(9549):1096–105.

90. De Luca, C., Olefsky, J. M. Inflammation and insulin resistance. *FEBS letters*, 2008; 582(1), 97-105.
91. Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, Gelman S. Raised Interleukin-6 Levels in Obese Patients. *Obes Res.* 2000;8:673–675
92. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409–15.
93. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA.* 1999;282:2131–2135.
94. Evereklioglu, C., Er, H., Türköz, Y., Çekmen, M. Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators of inflammation*, 2002;11(2), 87-93.
95. Svenson, K. L., Pollare, T., Lithell, H., Hällgren, R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism*, 1987;37(2), 125-130.
96. Straub, R. H., Cutolo, M., Buttgerit, F., Pongratz, G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *Journal of internal medicine*, 2010;267(6), 543-560.
97. Erdem, H., Dinc, A., Pay, S., Simsek, I., Turan, M. Peripheral insulin resistance in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2006;20(4), 391-395.