



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİT

Dr. Gülcan ÜNER

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2014



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİT

Dr. Gülcan ÜNER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. S. Şebnem KILIÇ

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii-iii
İngilizce Özet.....	iv-v
Giriş.....	1-3
Genel Bilgiler.....	4-23
Gereç ve Yöntem.....	24-26
Bulgular.....	27-32
Tartışma ve Sonuç.....	33-39
Kaynaklar.....	40-53
Ekler.....	54
Teşekkür.....	55
Özgeçmiş.....	56

ÖZET

Tekrarlayan aftöz stomatitler (TAS) tekrarlayan, sığ ve eritamatöz hale ile çevrili oldukça ağrılı ülserler ile karakterizedir. Kesin bir etyolojik faktör belirtilmemiş olmakla birlikte lokal ve sistemik nedenler, genetik, immünolojik ve mikrobiyal faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir.

TAS etyolojisinde viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, vitamin eksikliği, mekanik travma, beslenme problemleri, sigara kullanımı gibi faktörler incelenerek etyolojisi net olmayan bu duruma yol açan nedenleri ortaya çıkararak tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmaya TAS'li 65 hasta ve 47 kontrol grubu alınmış olup, bu hastaların tam kan sayımında hemoglobin değeri, mutlak nötrofil sayısı; serum demir, folik asit ve vitamin B12, vitamin A ve E düzeyleri ölçülmüştür. Serolojik testlerden herpes simpleks IgM, helikobakter pylori IgA, IgG ayrıca CMV IgM düzeyine bakılmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylere paterji testi yapılmış, beslenme alışkanlıkları, ağız bakımı, gıda allerjisi, sigara kullanımı, otoimmün hastalık, malign hastalık gibi durumları anket yöntemi ile değerlendirilmiştir.

Çalışmaya alınan 65 TAS hastasının 28'i (%43,1) kız, 37'si (%56,9) erkek olup, kontrol grubunda yer alan 47 bireyin 24'ü (%51,1) kız, 23'ü (%48,9) erkek olup hasta grubunun medyan yaşı $8,46 \pm 4,79$ yıl, kontrol grubunun $9,23 \pm 4,58$ yıl olarak saptandı.

Hastaların %95,4'ünde minör aftöz stomatit görülmekte iken, %44,6'sında aftöz stomatitin ayda bir ortaya çıktığı görüldü. Hastalar aft yeri açısından incelendiğinde %16,9 (n=11)'unda aftın ağız içinde sürekli aynı yerde, %83,1 (n=54)'ünde farklı yerlerde ortaya çıktığı görüldü.

Hasta grubunun %16,9'unda ağız hijyeni kötü olarak saptanırken, kontrol grubunun %2,1'inde ağız hijyeni kötü saptandı (p=0,000). Hasta grubunun %43,1'inde tek yönlü beslenme saptanırken, kontrol grubunun %4,3'ünde saptandı (p=0,000). Hasta grubunun %1,5'i sigara kullanırken kontrol grubunun %4,3'ü sigara kullanmaktaydı (p=0,009).

Hasta grubu aftın ortaya çıkışını etkileyen faktörler açısından sorgulandığında 13 hastada (%20,3) aftın ateşli dönemde ortaya çıktığı kaydedildi. Bu hastalarda sistemik hastalık mevcut değildi.

Serum vitamin B12, folik asit, demir, vitamin A ve E düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.

Hastaların etiyojolojiye yönelik bakılan serolojik testlerinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Çalışma sonucu olarak hasta grubunda ağız hijyeni daha kötü olup tek yönlü beslenmenin daha fazla olduğu görüldü. Ayrıca literatür ile uyumlu olarak kontrol grubunda sigara kullanımının daha fazla olduğu ve aft gelişmesini baskıladığı saptandı. Ancak bu kadar geniş bir topluluğu etkileyen TAS etiyojisinin aydınlatılabilmesi için daha geniş hasta gruplarında daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: tekrarlayan aftöz stomatit, çocuklar, aftöz ülser

SUMMARY

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS IN CHILDHOOD

The recurrent aphthous stomatitis (RAS) is characterized by recurrent, shallow painful ulcers which is surrounded by an erythematous halo. Although a certain etiological factor has not been determined yet, it is known that besides local and systemic factors, genetic, immunologic and microbiologic factors have been effected a role in etiopathogenesis of RAS.

We aimed to disclose the etiological causes of the RAS and contribute to the development of treatment methods by examining common predisposing factors as viral and bacterial infections, vitamin deficiency, mechanical trauma, nutritional deficiencies and smoking habits.

Study and control groups consisted of respectively 65 RAS patients and 47 controls of whom complete blood count, haemoglobin value, absolute neutrophil count, serum iron, folic acid, vitamin B12, vitamin A and E levels were measured. As a serological tests; herpes simplex virus IgM, helicobacter pylori IgA, and CMV IgM levels were measured. All patients and control group were tested for pathergy test. Nutrition, dental hygiene, food allergy, smoking habits, were assessed by questionnaire method.

Of the total 65 RAS patients enrolled in the study, it is found that: 28 (43.1%) were female, and 37 (56.9%) were male. Control grup consists of 24 (51.1%) were female and 23 (48.9%) male. The median age of the patient group is found to be 8.46 ± 4.79 years and, for the control group it was 9.23 ± 4.58 years.

Minor aphthous stomatitis was detected in 95.4% of patients, 44.6% of the patients complained about the recurrence of the aphthous stomatitis once a month. When analyzed in terms of the location, 16.9% (n=11) of them suffered from aphthous stomatit is in the same place continuously, where

83.1% (n=54) of the patients suffered from the aphthous stomatitis occurred in different places.

16.9% of the patients were detected have a poor oral hygiene while 2.1% of control group observed with a poor oral hygiene ($p=0.000$). 43.1% of the patients were determined to have a monotypic diet and 4.3% of the control group determined to have a monotypic diet. ($p=0.000$). 1.5% of the patients and 4.3% of the controls were smokers ($p=0.009$).

To disclose the predisposing factors for the emergence of the aphtes were questioned among the patients, 13 patients (20.3%) stated that they had a febrile period in the same time. Systemic diseases were not identified in any of the patients.

There were no difference between the patients and controls in terms of the level of serum vitamin B12, folic acid, iron, vitamin A and E.

The serologic test results did not disclose any infectious origin leading to RAS.

In our study, we found that the oral hygiene was worse and monotypic nutrition habits were more common among the study group, and also consistent with the literature, among the control group cigarette smoking habit was increased. Therefore, to clarify the etiology of RAS which affects such a large community, we need to conduct more comprehensive prospective studies in large number of patients.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, children, recurrent aphthous ulcers

GİRİŞ

Tekrarlayan oral aftlar toplumda sık rastlanan ve etyolojisi tam olarak belirlenememiş, ağrı nedeniyle beslenmeyi ve yaşam kalitesini etkileyen bir sağlık sorunudur. Tekrarlayan aftöz stomatit (TAS) tekrarlayan, ortası nekroze üzeri gri-beyaz psödomembranla kaplı, kenarları keskin sınırlı ve kabarık, nekroz sınırının çevresi parlak eritematöz bir halka ile çevrili, yuvarlak veya oval, bir veya birden fazla sayıda, küçük ağrılı ülserler ile karakterize sık görülen bir hastalıktır (1,2). Nükslerle seyreden kronik hastalığın ilk geçerli klinik tanımlaması 1888 yılında Von Mikulicz ve Kummel tarafından yapılmıştır (3,4). Hastalığın prevalansı 3. veya 4. dekatta zirve yapar (5). Bundan sonra, yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde bir azalma görülür (6).

TAS, minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkabilir (7,8). Minör aftöz ülser en sık rastlanan formudur, %85 oranında görülür, çocukluk veya ergenlik döneminde başlar (8-11), skar bırakmadan 7-10 günde iyileşir. Majör aftöz ülserler %10-15 oranında görülür, “peradenitis mukoza nekrotika rekürrens” veya “Sutton hastalığı” olarak da adlandırılır (12). Boyutu 1cm’yi geçer, 6 haftaya kadar persiste edebilir ve skar bırakarak iyileşir. Herpetiform ülserler ise tüm oral mukozaya yayılmış, 2-3 mm çapında, sayıları 100’e ulaşabilen ağrılı küçük aftlar ile karakterizedir (13-15). Yüzeysel, birleşme eğiliminde olup geniş düzensiz ülserler oluştururlar ve 7-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşirler.

TAS tüm dünya çapında oldukça sık görülen bir hastalıktır. İnsidansı genel olarak dünya çapında %20 olarak kabul edilmekle birlikte, üzerinde çalışılan popülasyonun demografik özelliklerine göre bu oranın %5-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (3,13,16,17). Küçük çocuklarda oral ülserlerin en sık nedeni oral mukozaya mekanik, kimyasal veya termal travmadır. En çok dilin yan taraflarında, dudaklarda, yanak mukozasında veya damakta görülür. Ön damaktaki aftlar genellikle sıcak yiyecek veya içeceklerden sonra

oluşur. Parmaklarını emen çocuklarda yumuşak damakta travmatik ülserler ortaya çıkabilir.

TAS etyolojisinde genetik faktörler, travma, hormonal değişiklikler, besin alerjisi, gluten enteropatisi, hematolojik faktörler, emosyonel stres, tütün kullanımı ve infeksiyöz faktörler üzerinde durulmakla birlikte henüz hastalığın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır (8,18). Hastaların %40'tan fazlasında aile öyküsü mevcuttur. Hem anne hem babada TAS öyküsü varsa çocukta %90 oranında, her ikisinde de TAS yoksa %20 oranında TAS görülür. Aile öyküsü olanlarda daha şiddetli olup başlangıç yaşı daha erkendir (19). 2001 yılında Lutfi Jaber ve ark.'nın yaptığı çalışmada tekrarlayan aftöz stomatiti olan İsraili arap adölesanlarda HLA B52 ve HLA B44 arasında ilişki olduğu gösterilmiş (20). Çok sayıda çalışmada TAS'lı hastalarda vitamin B12, folik asit ve demir eksikliğinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (21,22). Bazı çalışmalarda atopinin TAS insidansını arttırdığı gösterilmiştir (23,24). Ancak bazıları ise birliktelik olmadığını göstermiştir (25-27). TAS'ın kadınlarda menstrasyonun başlangıcı ve luteal faz ile ilişki olduğu gösterilmiştir (28,29). Ancak 1992'de bir çalışmada premenstrual period, hamilelik ve menapoz ile TAS arasında ilişki olmadığı ortaya konmuştur (29). Oral mukozada lokal anestezi enjeksiyonu ile travma birlikteliği, keskin dişler, diş tedavisi, ve diş fırçası ile zedelenme tekrarlayan aftöz stomatit gelişmesine neden olabilir. Sigara kullanımı ile tekrarlayan aftöz stomatit arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18,30-32). Sigara kullanımı ile mukozal keratinizasyon artışı travma ve mikroplara karşı koruyucu bir bariyer oluşturur. Nikotin hipotalamik adrenal aksı uyararak adrenal steroidlerin üretilmesini uyarır ve tümör nekrozis faktör α (TNF- α), IL1 ve IL6'nın azalmasını sağlar. Nikotin replasman tedavisi sigarayı bırakan tekrarlayan aftöz stomatitli hastalara önerilmektedir (33). Demir, B12 ve folik asit eksikliği TAS gelişmesine neden olmaktadır. Bu maddelerin eksikliği kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla TAS görülme nedeni olmaktadır. Çok sayıda mikroorganizmanın tekrarlayan aftöz stomatit etyolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. *Helikobakter pylori* (*H. Pylori*), virüsler ve streptokoklar TAS etyopatogenezi ile ilişkili olduğu

düşünülen mikroorganizmalardır. *H. Pylori* dental plaklarda yoğun halde bulunmaktadır. Porter ve ark. 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada TAS hastalarında *H. Pylori* karşı IgG tipinde antikor titrelerini ölçülerek *H. Pylori* seropozitifliğinin TAS ve diğer oral mukozadaki ülseratif ve non ülseratif lezyonlarda artış göstermediği bulunmuştur (34). Bir çalışmada oral ülserlerden *human sitomegalo virüs* DNA (HCMV) izole edilmiş, fakat tükrükte HCMV olması nedeniyle koenfeksiyon mu, süper enfeksiyon mu olduğu ekarte edilememiştir (35). Pre-ülseratif lezyonlarda HCMV genomu tarafından oluşturulan polimeraz zincir reaksiyonu varlığı gösterilmiştir (36). Başka bir çalışmada oral aftöz dokuda *epstein-barr virüs* (EBV) genomu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile izole edilmiştir (37).

Sonuç olarak mikroorganizmaların TAS'ın etiolojisindeki rolleri tartışmalıdır. Aftöz ülseratif lezyonlar genelde antibakteriyel veya antiviral tedavilere cevap vermeseler bile topikal veya sistemik steroidlere veya diğer immunsupresif ilaçlara cevap verebilirler. Bu da aftöz ülserlerin non-enfeksiyöz enflamatuvar mekanizmanın bir sonucu olduğunu düşündürmektedir. Viral veya bakteriyel tutulum TAS açısından immün bozukluk yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir, etiolojik bir faktör değildir (38).

TNF- α aftöz ülser gelişmesinde en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. Oral mukozal keratinositlerin antijenik stümülasyonu ile IL-2 ve TNF- α gibi sitokinler üretilir. TNF- α class I majör histokompatibilite kompleksinin aşırı üretimine neden olur ve bu hücreler sitotoksik T hücrelerinin saldırısı için işaretlenir (2).

Histopatolojik olarak bakıldığında aftöz ülserlerin mikroskopik görünümü nonspesifiktir, tanı öykü ve dikkatli klinik değerlendirmeye dayanmaktadır.

Aftöz ülserde müköz membran üzerinde ülser alanı üzerini örten fibrinopürülan membran ile yüzeysel doku nekrozu görülür. Nekroz doku kalıntıları ve nötrofiller ile kaplanmıştır. Epitel lenfositler ve az sayıda nötrofil ile infiltredir. Şiddetli inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır ve ülserin altındaki inflamatuvar hücreler başlangıçta nötrofil hakimiyetindedir. Aft alanının içindeki

minör tükrük bezlerinde lokal periduktal ve perialveolar fibrozis ve kronik inflamasyon görülür.

Aftöz ülserin tanısı hikaye, klinik ve histopatolojik incelemeye dayanmaktadır. Diğer tekrarlayan aftöz stomatit nedenleri dışlanmalıdır.

TAS'ın etyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, hastalığın henüz kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç, ağrı şikayetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır (39). Bu çalışmada; tekrarlayan aftöz stomatitlerin etyolojisinde enfeksiyonlar, vitamin eksikliği, mekanik travma, beslenme problemleri, sigara kullanımı gibi faktörler incelenerek sık görülen, ancak etyolojisi net olmayan aftöz stomatitlerin etyolojik nedenlerinin ortaya çıkarılıp tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Klinik Özellikler

“Aphthous” terimi ilk olarak Hipokrat tarafından ağızda meydana gelen hastalıkları tanımlamak için kullanılmıştır (40). Genel olarak “aphthae” kelimesi, tanımlanamayan ülserleri ifade etmektedir. “Aftöz stomatit” terimi, “aftöz ülser” terimi ile aynı anlamda kullanılmakla birlikte, son yıllarda daha çok aftöz stomatit terimi tercih edilmektedir (41).

TAS minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkabilir (7,8).

Minör Aftöz Ülserler

Minör aftöz ülserler, hastalığın en sık görülen klinik formu olup tüm aftların yaklaşık %80'ini oluşturur ve çocukluk veya ergenlik döneminde başlar (8-11). 5 mm'den küçük, düzgün kenarlı, yuvarlak veya oval, üzeri gri-beyaz psödomembran ile kaplı, ağrılı yüzeysel ülserasyonlar şeklinde görülür. Oral mukozada en sık, labial ve bukkal mukoza, dil kenarları, bukkal ve lingual sulkuslar, yumuşak damak ve ağız tabanı gibi nonkeratinize mukozada lokalize olur. Minör aftlar, tek bir tane olabileceği gibi sayıları beşi bulabilir. 7-10 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşirler ve farklı sıklıklarda yeniden ortaya çıkarlar (8,10,11,30). Kadınlarda daha sık görülür (7,42,43). Ayırıcı tanıda oral *herpes simplex virüs (HSV)* ilk sıradadır (44). Yaş ilerledikçe TAS daha az sıklıkla görülür ve şiddeti azalır.

Major Aftöz Ülserler

Major aftöz ülserler, hastalığın nadir görülen şiddetli bir formudur ve tüm aftların yaklaşık %10'unu oluşturur (12). Görünüş olarak minör afta benzer ancak çapı 10 mm'den büyüktür. Bir veya daha fazla sayıda olabilir, şiddetli ağrı, ateş, yutkunma güçlüğü ve halsizlik yapabilir. Major aftöz ülserler ağız içinde herhangi bir yerde gruplar halinde ortaya çıkabilir ve minör aftlara göre çok daha ağrılıdır. En sık dudaklarda, yumuşak damakta ve farinkste yerleşim gösterir. Major aftlar, derin düzensiz ülserlerdir ve genellikle puberte sonrasında ortaya çıkarlar (13). Erkeklerde daha sık

görülmektedir (7). Bakteri veya mantarlarla sekonder enfekte olabilirler. *İnsan İmmün yetmezlik Virüsü (HIV)* ve AIDS gibi immün yetmezlikle seyreden hastalıklarda beslenme sırasında ağrıya neden olup, kilo kaybına yol açabilirler. Lezyonlar krater şeklindedir, doku hasarı daha fazladır.

Herpetiform Ülserler

Herpetiform ülserler, hastalığın en nadir görülen klinik formu olup ilk kez Cooke tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (45). Bu isim herpetiform ülserlerin klinik görünümünün, primer HSV lezyonlarına benzemesi nedeniyle verilmiş olup ülserasyonlardan HSV izole edilememiştir (46). Herpetiform ülserler veziküler lezyonları takiben değil, direkt ülser şeklinde ortaya çıkar. Birleşerek düzensiz büyük ülserler oluşturma eğilimindedir. 7-10 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşen herpetiform ülserler genellikle kadınlarda ve daha çok ileri yaşlarda görülür (13-15). Vezikülleri olmadığı için herpetik ülserlere benzemez ve virusla enfekte hücreler bulunmaz. Genellikle keratinsiz yüzeylerde görülse de herpetiform aftlar nadiren keratinize yüzeylerde ortaya çıkabilir. İlk atak genellikle 2. veya 3. dekatta ortaya çıkmaktadır (47).

Epidemiyoloji

TAS tüm dünya çapında oldukça sık görülen bir hastalıktır. Ülserler ilk olarak çocukluk veya ergenlik döneminde başlar, lezyonların %67-86'sı 30 yaşın altında ortaya çıkar. Hastaların % 40'ından fazlasında aile öyküsü vardır. Batı toplumlarında aft prevalansı daha yüksek olup, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yüksek kişilerde, kadınlarda ve sınav dönemlerindeki öğrenciler gibi aşırı stresli bireylerde, hastalığa daha sık rastlanır (1,3,13,16).

Meksika'da 7297 diş hekimliği fakültesi öğrencisi üzerinde 7,5 yıl süren bir araştırmada, TAS prevalansı kadınlarda %0,42 erkeklerde %0,51 olarak bulunmuştur (48). TAS hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, daha çok kadınları etkilemektedir (9,49-53). Ayrıca beyaz ırkta, zencilere göre üç kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (9,54). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada çocukların %1'inde tekrarlayan oral ülserlerin olduğu, %35-40'ının TAS benzeri hastalık hikayesi olduğu ve yaşın ilerlemesi ile TAS sıklığının arttığı bildirilmiştir (54). Bununla birlikte Tayland'da 70 yaş üstü dental hastalarda TAS oranı sadece %0,7 olarak bulunmuştur (55).

Türkiye’de TAS prevalansına yönelik yapılan çalışmalarda Acar ve ark.Çukurova bölgesinde aft sıklığının %0,21 olduğunu belirtirken, Tüzün ve ark. Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada 10 yaş ve üzeri populasyondaki aft prevalansının %9 olduğu bulmasına rağmen bir başka çalışmada, 900 üniversite öğrencisinde aft görülme sıklığının bölgelere göre dağılımı araştırılmış, en yüksek oran Marmara, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde, en düşük oran ise Karadeniz bölgesinde bulunmuştur (56,57,58).

İmmunopatogenez

TAS, fiziksel travmalar ve enfeksiyon ajanlarına karşı mekanik ve immünolojik olarak ilk savunma basamağı olan oral mukozada başlayan enfeksiyöz olmayan bir hastalıktır.TAS’ın karakteristik histolojik özellikleri vasküler dilatasyon, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur (2,30,59).Bu enflamatuvar süreçteki baskın hücreler %80’lik bir oranla T lenfositlerdir. T lenfositler, keratinositler arasında adhezyon kaybı ve epitelyal hücrelerin apoptotik lizisleri sonucu oluşan epitelyal antijenlere karşı organizmanın gösterdiği immünolojik cevapta rol alırlar (2,30). Uyarılan keratinositler sitotoksik T hücrelerini aktive ederek epitel hasarına sebep olurlar (2,30). TAS’lı hastalardan alınan lenfositlerin oral epitel hücrelerine karşı direkt sitotoksiteleri olduğu gösterilmiştir (31). Ayrıca, bu hastalarda hastalığın erken basamağında antikora bağımlı hücrel sitotoksik aktivite (ADCC) artmıştır (30,60).

Tekrarlayan aftöz ülserlerde, mikroskobik olarak mononükleer (lenfositik) hücreler epiteli infiltre eder ve ödem oluşur. Bu preülseratif dönemi, yoğun bir mononükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte lokalize vaskülit gösteren, reaktif eritematöz bir halka tarafından çevrelenmiş, keratinosit vakuolizasyonu nedeniyle oluşan, lokalize papüler bir şişlik ve artan ağrı izler. Bu ağrılı papül daha sonra ülsere olur ve üzerini plazma hücreleri, lenfositler ve nötrofiller tarafından infiltre edilmiş fibröz bir membran kaplar. İlerleyen dönemde epitel hücrelerinin rejenerasyonu ve ülserin üzerini kaplaması ile birlikte iyileşme gerçekleşir (2).

İmmunopatogenezinde, hücre kaynaklı immün yanıt mekanizması ve diğer lökositler (makrofajlar ve mast hücreleri) tarafından üretilen TNF- α ve

T-hücreleri yer alır. Mast hücreleri, nötrofiller, fagositler ülser tabanında %20'lik bir oranda bulunmuştur (30,39). Aftöz ülserleri olan bireylerin oral mukozalarında, sağlıklı bireylerin oral mukozalarından daha fazla mast hücresi bulunmaktadır (30,31,62). Major inflamatuvar mediatör olan TNF- α , nötrofiller üzerindeki kemotaktik etkisi ve endotel hücre adezyonu üzerindeki etkileri ile inflamasyon sürecinin başlamasına neden olur (62,63).

TAS hastalarının mukozalarındaki lezyonlarında TNF- α ve interlökin-2 (IL-2) (proinflamatuvar sitokinler) seviyesinin arttığı, interlökin-10 (IL-10) (anti-inflamatuvar sitokin) seviyesinin ise azaldığı bildirilmiştir (64-66). IL-2 ve TNF- α TAS'ın aktif basamağında rol alarak remisyon süresini azaltırlar. IL-10 iyileşme sürecinde epitel proliferasyonunu stimüle eder. Bu nedenle IL-10 seviyesinin TAS hastalarında düşük olması epitelizasyonu geciktirerek, ülserlerin süresinin uzamasına neden olur (66). Preülseratif ve ülseratif dönemde bazal epitel hücrelerinde class I ve class II MHC antijen ekspresyonunun arttığı ancak iyileşme sağlandıktan sonra MHC antijenine neredeyse hiç rastlanmadığı tespit edilmiş ve bu antijenlerin lokal doku hasarında önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (67).

IL-2 tarafından aktive edilen natural killer (NK) hücreleri hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Aktif lezyonlarda bu hücrelerin uyarılmış halinde artış, remisyon döneminde ise azalma olduğu vurgulanmıştır (68). TAS hastalarında, oral epitel hücrelerinin sitoplazmalarına karşı oluşan otoantikörler olduğu, ayrıca mononükleer hücreler ve lökositler tarafından üretilen TNF- α 'nın epitel hücrelerindeki sitotoksik yıkımı arttırdığı, in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (65,69). İmmünflorasan incelemelerde TAS hastalarında, stratum spinozum hücrelerinin sitoplazmasında ve mukozal kan damarlarında, IgG, IgM, IgA ve C3 birikiminin olduğu belirtilmiştir (1,70). Bazı araştırmacılar TAS hastalarında yardımcı T lenfosit (CD4+) sayısının azaldığını, baskılayıcı T lenfosit (CD8+) sayısının arttığını ve CD4/CD8 oranının azaldığını veya normal kaldığını bildirmiştir (71,72). Major ve minör tip kıyaslandığında, major tip aftöz lezyonlarda CD8+ hücre sayısının ve CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (73).

Preülseratif dönemde CD4+ hücreleri çok sayıda bulunurken, CD8+ hücrelerinin belirgin derecede az olduğu gösterilmiştir (T4/T8=2/1). Ülseratif dönemde lezyonlarda CD8+ T hücrelerinde artışla birlikte CD4+ T lenfositlerinde azalma izlenmiştir. Lezyonun iyileşmesi ile birlikte yardımcı T hücrelerinde artış görülmüştür. Bu sonuçlar TAS'da lenfositotoksitenin rolünü destekler nitelikte olup lokal immün regülasyonda dengesizlik bulunduğunu düşündürmektedir (13,67).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, 50 TAS olgusu ve 30 kişilik kontrol grubundaki bireylerin IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, C3, C4, CD4+, CD8+ ve CD4/CD8 düzeyleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar TAS'lı olgular ve kontrol grubunda saptanan ortalama IgG, IgA ve IgM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını, ortalama serum IgE ve IgD düzeylerinin TAS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. C3 düzeylerinin TAS hastalarında daha düşük olduğu ancak C4 düzeylerinin her iki grupta benzerlik gösterdiği, TAS grubunda kontrol grubuna göre CD4+ hücre yüzdesi ve CD4/CD8 oranının daha düşük, CD8+ hücre yüzdesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (74).

TAS hastalarında periferik NK hücrelerinin oranının arttığı veya kontrol grubu ile çok benzer olduğu bildirilmiştir (71). Sun ve ark. major aftöz ülserli hastalarda NK hücre aktivitesinin, lezyonun aktif döneminde arttığını, iyileşme döneminde azaldığını ve remisyon döneminde normale döndüğünü bildirirken, Sistig ve ark. kontrol grubu ile kıyaslandığında akut TAS hastalarında remisyon döneminde de NK hücre aktivitesinde belirgin bir düşüş olduğunu vurgulamışlardır (68,72).

Antijenler, haptenler veya otoantijenler belli olmasa da epitel içinde ortaya çıkan antijenik uyarana karşı oluşan bir gecikmiş tip hipersensivite veya hücrel bir immün yanıtın varlığına dikkat çekilmektedir.

Bazrafshani ve ark. TAS patogenezinde sorumlu olabilecek sitokin gen polimorfizmini (IL-1A, IL-1B, IL-1RN ve IL-6 geni) araştırmıştır. IL-1B-511 G/G homozigot alleli ile TAS arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (75).

Etyoloji

Genetik Faktörler

Bazı hastalarda TAS'ın ailesel bir temeli olduğu düşünülmektedir. TAS hastalarının %42'sinin birinci derece akrabalarının da bu durumun saptandığı bildirilmiştir (76). Ship, pozitif aile öyküsü olan bireylerde, hastalığın daha erken dönemde ortaya çıktığını ve semptomların daha şiddetli seyrettiğini bildirmiştir (7). İkizler üzerinde yapılan bir araştırmada, tek-yumurta ikizlerinde hastalık oranı %90 iken, çift-yumurta ikizlerinde bu oran %57 olarak bulunmuştur (17). Türkiye'de yapılan bir araştırmada, 50 TAS hastası aile öyküsü açısından araştırılmış ve %48'inin 1. derece akrabalarında TAS öyküsü olduğu bildirilmiştir (74).

TAS ve human lökosit antijen (HLA) alt grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen pekçok genetik çalışma mevcuttur. Farklı populasyonlardaki TAS hastalarında yapılan çalışmalarda, Yahudi hastalarda HLA2 (78), B12 (79) B51 ve Cw7 (76), Türk hastalarda DR2 ve DR4 (80), Yunan hastalarda DR5 ve A28 (81), Sicilyalı hastalarda DR7 ve MT3 (82), Çinli hastalarda ise DRw9 (68) antijen sıklığının arttığı bildirilmiştir.

HLA antijenleri ile TAS arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmacıların yanı sıra aksini iddia eden araştırmacılar da vardır. Bu farklılık, çalışmalarda yer alan hasta gruplarının farklı etnik özelliklere sahip olması veya TAS'ın çok sayıda etyolojik faktörlere bağlı olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte yapılan tüm bu araştırmalar, en azından bazı kişilerde, hastalığın genetik bir kökeni olduğunu göstermektedir (31).

Travma ve Lokal Faktörler

Anestezi enjeksiyonları, sert yiyecekler, diş fırçalama ve dental tedaviler gibi bazı travmatik işlemler, TAS hastalarında aft oluşumunu tetikleyebilir. TAS ve travma arasında ilişki olduğu düşünülen hastalarda diş çekimi veya mukozal biyopsiler gibi cerrahi travmalardan sonra aftöz ülserasyon oluşmazken, enjeksiyon, diş fırçalama veya sert yiyecek parçacıklarının yarattığı minör travmalar sonrasında aftöz lezyonlar oluşabilir (31). Sodyum lauril sülfat (SLS) içeren diş macunlarının kullanımının, TAS sıklığını arttırdığı ve kullanımın kesilmesi ile ülserasyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir (83). SLS'nin diş macunlarında oldukça yaygın kullanıldığı göz

önüne alındığında, bu ajanın gerçekten TAS'ın bir nedeni ya da predispozan faktörü olma olasılığı oldukça düşük gözükmektedir (31).

Hormonal Değişiklikler

Aftöz stomatitlerde hamilelik döneminde tamamen iyileşme görülürken, lohusalık döneminde aftöz lezyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (28,84). Türkiye'de yapılan bir araştırmada TAS hastası 20 kadın hasta dört ay süre ile takip edilmiş, bu süre zarfında toplam 222 aftöz ülser oluştuğu, bunların %62,6'sının menstrüel siklusun son 14 günü olan luteal dönemde, %37,4'ünün ise foliküler dönemde oluştuğu bildirilmiştir (74).

Main ve ark. menstrüel hormon değişikliklerinin oral mukozanın keratinizasyonu üzerine etkisini araştırmışlar ve östrojen düzeyinde azalma görülen luteal dönemde keratinizasyonda da azalma olduğunu göstermişler ve keratinizasyon azalmasının oral mukozayı özellikle travmaya karşı duyarlı hale getirerek aftöz ülser gelişimine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (85).

Diğer bir görüşe göre hormonal değişiklikler immünolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek aft oluşumuna neden olabilir. Lökositlerin üzerinde progesteron için spesifik bir reseptör gösterilmiştir. Progesteron fizyolojik konsantrasyonlarda, lökosit migrasyon inhibitör faktör ve lenfosit transformasyon testi üzerinde uyarıcı etki yapmaktadır. Bu bulgular hormonal değişikliklerin immünolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek aft oluşumuna neden olabileceği görüşünü desteklemektedir (74).

Besin Alerjisi

Hastaların bir kısmı bazı besinlerin alımlarıyla, ülserlerin gelişimi arasında ilişki olduğunu söylemesine ve aftöz ülserlere topikal olarak belli yiyeceklerin uygulanmasıyla mukozal reaksiyon ve ağrı oluşmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda yiyeceklerle TAS arasında bir ilişki gösterilememiştir (13). Normal popülasyonla karşılaştırıldıklarında TAS hastalarında yiyeceklerle ilişkili antikorların oranları belirgin biçimde daha yüksektir. TAS hastalarında atopi için istatistiksel olarak belirgin bir artış bulunmuştur(86). Çikolata, kahve, fıstık, mısır gevreği, badem, çilek, peynir, domates (özellikle

kabuğu) ve gluten içeren buđđay ununun, bazı TAS hastalarında aftöz ülser oluşumdan sorumlu olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (87).

Eversole ve ark. ise TAS'ın etyolojisinde spesifik yiyeceklerin olası rolünün incelendiği çalışmalarda domates, çilek, ceviz gibi üç spesifik yiyecek ve TAS arasında belirgin bir ilişki tespit etmemişlerdir (88). Diyet değişiklikleri nadiren TAS'ın normal seyrini değiştirmektedir (59,88). Yiyecek hassasiyetinin TAS için sadece ilave bir hazırlayıcı faktör olarak düşünölebileceği etyolojik bir faktör olmadığı belirtilmiştir.

Hematolojik Bozukluklar

TAS etyolojisi üzerinde durulan diğer bir faktör serum vitamin B12, folik asit ve demir eksikliğidir. Araştırmacılar TAS hastalarının yaklaşık %10-20'sinde demir, folik asit ve vitamin B12 eksiklikliğinin olduğunu bildirmişlerdir (4,23,80,89). Wray ve ark. 130 TAS olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %17,7'sinde serum vitamin B12, folik asit ve demir düzeyinde düşöklük saptamışlar ve hastaların replasman tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördüklerini bildirmişlerdir (22). 23 TAS hastası üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında hematolojik değerler ve vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen serum folik asit düzeyi TAS'lı hastalarda daha düşük bulunmuştur (90). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, TAS hastalarının %43,9'unda demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir (91).

Yapılan farklı çalışmaların bulgularının bu derece farklı olması, incelenen hastaların genetik özelliklerinin ve diyet alışkanlıklarının farklı olması veya TAS'ın multifaktoriyal bir etyolojiye sahip olması ile açıklanabilir.

Stres

Anksiyete, depresyon, bastırılmış kızgınlık, iş hayatı ya da diğer faktörlere bağlı stres gibi psikolojik bozukluklar ile TAS arasında bir ilişki olabilir. Hematolojik eksikliklere bağlı aft gelişen bir grup ile nedeni saptanamayan aft grubunda, anksiyete varlığı ve oral sekresyonda kortizol düzeyleri değerlendirilmiş ve nedeni saptanamayan aft grubunda anksiyete skala değerleri ve oral sekresyon kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (92).

Başka bir çalışmada 22 TAS tanılı hastanın aft varken ve remisyon dönemlerinde yapılan anksiyete ölçümlerinde, hastalık dönemlerinde anksiyetenin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (93).Görpelioğlu ve ark. yaptıkları çalışmada, TAS'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek anksiyete düzeyleri saptamışlardır (94). Araştırmacıların büyük bir kısmı, stresin TAS oluşumunda önemli bir etken olduğunu kesin olarak ispatlayamasalar da, literatür stresin TAS oluşumunu artırıcı bir rolü olduğunu vurgular (31).

Tütün Kullanımı

Sigara içimi, enfiye ve tütün çiğneme gibi dumansız tütün kullanımı ve TAS arasında negatif yönde bir ilişki olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (95-97). Tütün ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmada, sigara kullanım oranının TAS hastalarında %8,8 kontrol grubunda ise %25,6 olduğu tespit edilmiştir (18). Ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada, sigara içme oranları TAS hastalarında %8, kontrol grubunda ise %36,7 olarak bulunmuştur (74).

Nikotinin, sinir fonksiyonları üzerine tesir edip direkt antiinflamatuvar etki oluşturarak, TAS ve inflamatuvar barsak hastalıklarında faydaları olduğu öne sürülmüş ancak aftöz ülserasyonlardaki koruyucu etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (98). Sigara içimine bağlı olarak oral mukozadaki keratinizasyon artışının, travmalara karşı direnci yükselttiği ve bu nedenle sigara kullanıcılarında aftın daha az görüldüğü düşünülmektedir (8).

İnfeksiyöz Faktörler

Bakteriyal Ajanlar

Kesin delilleri olmamakla birlikte TAS'ın etyolojisinde lokal mikrobiyal bir temelin olması, hastalarının neden sadece oral mukozalarının etkilendiğini açıklayabilir ancak bu yönde kesin deliller mevcut değildir. Oral streptokokların, direkt patojen veya antijenik stimülasyona karşı oral mukozada bir antikor tepkimesi oluşturarak, TAS'ın patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür (2). Barile ve ark. aftöz ülserlerden *S. oralis*'i (daha önceden bilinen ismiyle *S. sanguis 2A*) izole etmişlerdir (99). Yapılan bazı araştırmalar TAS hastalarında belirli streptokok türlerine karşı antikor

seviyelerinin daha yüksek olduğunu gösterirken, karşıt görüşü savunanlar da mevcuttur (100,101).

Serolojik testlerde, *H. Pylori* TAS etyolojisindeki rolünü ortaya koymada yetersizdir (34). Bazı araştırmacılar TAS lezyonlarında *H. Pylori*saptamışken (2,102), bazı araştırmacılar da TAS ve *H. Pylori* arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır(2,31,103). Karaca Ş. ve ark. TAS'ın gastrik *H. Pylori* ve gastrik patolojilerle ilişkisini ve eradikasyon tedavisinin rekürrens üzerine etkisini araştırmak amacıyla yaptığı çalışmada tekrarlayan aftöz stomatitli hastalarda *H. Pylori* yoğunluğu, bir yılda çıkan aftöz lezyon sayısı, lezyonun büyüklüğü ve iyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlanmamıştır (104).

Bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak, Filiz ve ark. TAS'lı hastaların gastrik mukoza örneklerinde kontrol grubuna göre *H. Pylori* varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek, *H. Pylori*'nin TAS etyolojisinde bir etken olabileceğini belirtmişlerdir (105).

Viral Ajanlar

Virüslerin TAS etyolojisinde rol oynadıkları düşünülmüştür. Sallay ve ark. oral aftlardan adenovirüsü izole etmişler ancak adenovirüse karşı bir antikor yanıtı bulunamamıştır (106). Studd ve ark. 11 TAS hastasından sadece ikisinin biyopsi örneklerinde *HSVDNA*'sına rastlamışlardır (107).

TAS hastalarında *varisella zoster virüsü*(VZV) ve *CMV*'ye karşı oluşan IgM titreleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça yüksek bulunmuştur (108). PCR metodu kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, 21 aft hastasının altısında *herpes hominis virüs-6* (HHV-6-DNA) tespit edilirken hiçbir örnekte VZV-DNA ve *CMV*-DNA'ya rastlanmamıştır (109).

TAS'ın etyolojisi olan, non-spesifik bir immün yanıt olduğu ve mukozal enfeksiyonun sık karşılaşılan bir tipi olduğu düşünülmektedir.

İlaç Reaksiyonları

Aftöz benzeri lezyonlara sebep olabilen ilaçlar; kaptopril, altın tuzları, nikorandil, niflumik asit, fenindion, fenobarbital, piroksikam ve sodyum hipokloritir (31). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar genital ülserler veya oral ülserlere sebep olabilirler (31,110,111). Aftöz ülserler ve beta blokerler

arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüştür (31,112). Bir K kanal aktivatörü olan Nikorandil kullanımında TAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir (20,31,110,113) Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere gingival, labial ve bukkal mukozada ve boğazda major afta benzer ülserlerin olduğu görülmüştür. Ama bu ülserler TAS'ın aksine tekrar ortaya çıkma olasılığı yoktur ve ilaç kesildiğinde kaybolurlar.

İmmün Bozukluklar

TAS'lı hastaların hücresel immünitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. İmmün sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major afta benzeyen ülserler görülebilir. Yine, immün sistemlerinde belirgin bir bozukluk olan *HIV* pozitif kişilerde hastalığın gelişmesine paralel olarak ciddi ülserasyonlar oluşur. TAS'lı hastalarda immünoglobulin (Ig) seviyeleri de araştırılmış ve bunlardan elde edilen sonuçlar TAS'ın humoral immüniteyle de ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (2,30,31,114).

Rekürrent Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Önemli Sistemik Hastalıklar

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), çoğunlukla Akdeniz, Orta Asya ve Japon ırkındaki genç erkeklerde görülen bir multisistem hastalığıdır. Klasik olarak, minör rekürrent aft, genital ülserler ve oküler lezyonlar ile karakterizedir (115). 1990 yılında BH'nın teşhis kriterleri yeniden düzenlenmiş ve kesin teşhis için oral ülserlerin yanı sıra, genital ülserler, üveit, hipopiyon ve iridosiklit gibi göz lezyonları, tipik deri lezyonları ve pozitif paterji testinden en az ikisinin tabloya eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (116).

BH'nın %99'unda aftöz ülserler görülür ve bu hastaların %67'sinde bu ülserler hastalığın başlangıç semptomlarıdır (14). BH'ında görülen bu ülserler, klinik ve histopatolojik olarak TAS'lardan hiçbir farklılık göstermez. Bununla birlikte TAS sağlıklı bireylerde sadece oral mukozayı etkilerken, BH'ında deri ve oro-genital mukoza da etkilenir ancak bu yayılımın nedeni tam olarak belirlenememiştir (31,117).

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, buğdayda bulunan gluten proteinine karşı, ince barsak mukozasında meydana gelen inflamatuvar değişiklikler ile karakterize bir rahatsızlıktır. Lahteenoja ve ark. yaptığı çalışmada, çölyak hastalarının oral mukozalarında, gliyadin ile temastan sonra lamina propria ve intraepitelyal CD4+ ve CD8+ T lenfositlerinin artışı ile birlikte, inflamatuvar değişiklikler olduğu gösterilmiştir (118). Çölyak hastalığı ile birlikte TAS gelişen hastaların oranı %10-18 arasında değişmektedir ve bu hastalardaki HLA-DRw10 ve DQw1 artışı görülmektedir (119,120).

Çölyak hastalığının uygun tedavisi sonrasında aftöz lezyonlar da genellikle ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte, jejunal biyopsi sonrası klinik veya histolojik olarak çölyak hastalığı teşhisi konamayan aft hastalarının diyetlerinden glutenin elimine edilmesi faydalı olabilmektedir (121). Ancak bunun aksine diğer araştırmacılar glutensiz bir diyetin aft hastalarında faydalı olmadığını belirtmişlerdir (122).

Human İmmün Deficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu

HIV enfekte hastalarda şiddetli TAS görüldüğü tespit edilmiştir. Bu ülserler minör, major ve herpetiform tipte olabilirler. MacPhail ve ark. *HIV* hastalarının %44'ünün hastalığa yakalanmadan önce TAS olmadığını, %66'sının herpetiform veya major tip TAS olduğunu ve major aftöz ülserasyonları olan hastaların immün sistemlerinin, minör veya herpetiform ülserleri olan bireylerden belirgin olarak daha çok baskılandığını bildirmişlerdir (46).

HIV ile ilişkili aftöz ülserasyonlar, TAS hastalarındakilerden daha şiddetli seyreder, daha uzun sürede iyileşir ve yol açtıkları şiddetli ağrının konuşma, çiğneme, yutma fonksiyonlarını etkilemesi sonucu malnutrisyona, kilo kaybına, ilaç alımının zorlaşmasına ve yaşam kalitesinin ciddi anlamda düşmesine neden olur (123).

HIV enfeksiyonu ile ilişkili aftöz lezyonlar günümüzde gerçek TAS olarak kabul edilmesede, teşhis kriterlerine uyduğu için, aksi ispatlanana kadar TAS gibi tedavi edilmeye çalışılmalıdır (124).

PFAPA Sendromu (Periyodik Ateş, Aft, Farenjit ve Adenit)

PFAPA sendromu, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği periyodik yüksek ateş ile karakterize kronik bir hastalık olup, ilk defa Marshall tarafından tanımlanmıştır (125). Genellikle 5 yaş altı çocuklarda ve sıklıkla erkeklerde görülür. Sendromun oral bulguları, TAS'de olduğu gibi, bukkal mukoza ve dil yüzeyinde görülen çevresi eritemli, küçük, sığ, yuvarlak ve nispeten ağrısız ülserasyonlar ile karakterizedir (126).

PFAPA sendromunda görülen oral lezyonlar klinik görünüm olarak minör aftöz ülserasyonlara çok benzer ve prevalansı %70 olarak bildirilmiştir (126). Lezyonlar non-keratinize mukozayı etkiler, sayıları 1-5 arasında değişir ve 10-14 günde iyileşir. Vakaların %75-88'inde tekrarlayan ateş dönemlerinde üst servikal lenf bezlerinde küçük nodüller oluşur. Ayrıca hastaların %72-90'nında üst damakta diffüz hiperemi ve farenjit görülür. Hastaların büyük bir kısmı tonsilit olur ancak boğaz kültürü negatiftir (127).

Baş ağrısı, kırıklık, eklem ağrısı, bulantı, abdominal ağrı ve hepatosplenomegali tabloya eşlik edebilir. PFAPA sendromlu çocuklar ataklar arasındaki dönemlerde oldukça sağlıklıdır. Akut dönemde, eritrosit sedimentasyon hızı artar ancak lökositöz orta seviyededir. Antipiretik ve antibiyotiklere karşı tam bir yanıt alınamazken, oral prednizon kullanımı semptomları önemli ölçüde kontrol altına alır ancak hastalığın tekrarını önleyemez (128).

Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı gastrointestinal kanalın tümünü etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık genellikle 20-30 yaş arası bireyleri etkiler, klinik olarak abdominal ağrı, ishal, kilo kaybı, düşük derecede ateş ve rektal kanama ile karakterizedir. Spondilit, artirit, üveit ve oral bulgular hastalığın ekstraabdominal belirtileridir (129).

Oral lezyonlar Crohn hastalarının %10-20'sinde görülür ve barsak bulgularından önce ya da sonra ortaya çıkabilir. Klinik olarak en çok etkilenen bölgeler, ülserlerin eşlik ettiği veya etmediği, ödematöz, hipertrofik veya granülomatöz değişikliklerin meydana geldiği mukobukkal boşluklardır. Non

spesifik ülserasyonlar, dudaklarda granülomatöz şişlikler, ağız köşesinde çatlaklar, perioral deride eritem, diffüz granüler eritematöz dişeti şişlikleri ve palatal ülserasyonlar görülür. Oral lezyonlar barsak semptomlarının iyileşmesi sonrasında geriler (129).

Magic Sendromu

Magic sendromu (**inflame kıkırdak dokusu ile birlikte ağız ve genital ülserler**) BH ve tekrarlayan polikondrit ile karakterize bir sendrom olup, ilk kez Firestein ve ark. tarafından, hastalık semptomlarını gösteren beş hastanın sunulması ile tanımlanmıştır (130). Tekrarlayan polikondrit özellikle kulak, burun ve hava yolundaki inflame, hassas kıkırdak rahatsızlıkları ile karakterizedir (131).

Sweet Sendromu

Akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu sendrom, ilk defa 1964 yılında Sweet tarafından tanımlanan, ani gelişen ateş, lökositoz, özellikle baş boyun ve üst ekstremitelerde oluşan eritematöz deri plakları veya nodülleri ve TAS ile karakterize bir hastalıktır (11,132). Oral mukozada görülen ülserlerin yanı sıra, konjunktivit veya episklerit gibi göz lezyonları, artiralji veya artirit, alveolit, steril osteomyelit, renal, hepatik ve santral sinir sistemi tutulumları görülür. Hastalığın en önemli ayırıcı tanısı, Behçet sendromudur ve ortaya çıkan oral ülserler, sistemik kortikosteroid tedavisini takiben gerilemektedir (133).

Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni, nedeni tam olarak bilinmeyen, nadir görülen bir hematolojik rahatsızlıktır. Rölatif nötropeni ile birlikte lökositlerde periyodik düşüş ve lenfositoz ile karakterizedir. Epizodlar genellikle 15-35 günlük düzenli aralıklarla ortaya çıkar ve 3-7 gün kadar sürer. Hastalarda fiziksel yorgunluk, keyifsizlik, ateş, aftöz stomatit ve servikal adenopati gibi şikayetler görülür. Epizodlar arasındaki dönemde hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından remisyondadır. Olguların büyük kısmında hastalık çocukluk döneminde başlar ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir. Her iki cinsten eşit olarak görülür. Tedavisi, antibiyotik kullanımı, düzenli dental, oral bakım ve hastanın bilgilendirilmesi ile sağlanır. Tekrarlayan belirti ve

semptomları azaltmak için kortikosteroidler kullanılabilir. Düzenli olarak üç hafta aralıklarla aftöz lezyonları çıkan hastalar, mutlaka siklik nötropeni açısından değerlendirilmelidir (134).

Reiter Sendromu

Reiter sendromu etyolojisi tam olarak bilinmeyen, genellikle 20-30 yaş arası erkekleri etkileyen bir hastalıktır. Nongonokokkal üretrit, konjuktivit, artirit ve mukokutanöz lezyonlar ile karakterizedir. Hastaların %20-40'ında, diffüz eritem ve hafif ağrılı yüzeysel aftöz ülserasyonlar görülür. Etrafı beyaz halka şeklinde çizgilerle çevrili, koyu kırmızı ve hafif kabarık ağrısız plakların büyüklüğü, birkaç milimetre ile birkaç santim arasında değişebilir ve genellikle bukkal mukoza, dişeti, damak ve dudaklarda yerleşim gösterir.

Teşhis

TAS teşhisi, anamnez ve klinik bulgularla konulmaktadır. Spesifik laboratuvar testleri yoktur. Nadiren bazı lezyonların ayırıcı teşhisini yapmak amacıyla biyopsi alınabilir. Hastadan alınacak kan örneklerinde, tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, folat, vitamin B12 seviyeleri incelenmelidir (2,8).

Tedavi

Hastalık kendiliğinden iyileşse de, ağrı ve ülserasyonlar hastanın günlük aktivitelerini yapmasını engeller. Lezyonlara bağlı oluşan rahatsızlık, ağrı, yemek yeme ve konuşmadaki kısıtlamalar hastanın yaşam kalitesini düşürür (40). TAS hastalarının büyük bir kısmı hastalığın orta şiddetteki yapısı nedeniyle tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bazı hastalarda lezyonlar, iyi oral hijyen sağlanması, doğru tip diş macunu kullanımı (sodyum lauryl sülfat içermeyen) ve ağrı için palyatif tedavilerin uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Her ay veya daha sık aralıklarla çoklu aftları olan ve şiddetli ağrı şikayeti nedeniyle yemek yemekte, konuşmakta zorlanan hastalarda ilaç tedavisi uygulanabilir (31).

Hastalığın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç, ağrı şikayetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır (39). Medikal tedaviye başlanmadan önce muhtemel beslenme

yetersizlikleri ve alerji ihtimali değerlendirilmelidir. Vitamin veya eser element eksikliğinde gerekli replasman tedavileri uygulanmalıdır. İleri yaştaki hastalarda ani ortaya çıkan şiddetli TAS olgularında altta yatan bir sistemik hastalık olabileceği göz ardı edilmemelidir (31,39).

TAS'ın klasik tedavisinde antimikrobiale ajanlar ve glukokortikoidler kullanılır. Bu ilaçlar topikal merhemler, ağız gargaraları, intralezyonel enjeksiyonlar şeklinde veya sistemik olarak oral yoldan uygulanabilir. Ayrıca meyve suları, turunçgiller ve domates gibi asitli yiyeceklerden, kızarmış ekmek gibi sert gıdalardan, fındık, fıstık, ceviz gibi kabuklu yemişlerden, karabiber, kırmızıbiber, köri gibi baharatlardan, tuzlu yiyecekler ve alkollü içecekler gibi iritan ajanları tüketmekten kaçınmaları tavsiye edilmelidir (135).

Lokal Tedaviler

Lokal Anestezikler

Lokal etki gösteren preparatlar, bulguları hafifletir ve atakların süresini kısaltır. Anestezik ajanların lokal olarak uygulanması ile ağrı, tatmin edici düzeyde azaltılabilir. TAS'ın semptomatik tedavisinde, %2'lik lidocain içeren jeller, spreylere ve benzocain içeren pastillerin yanı sıra Mepivacain %1,5 ve Polidocanol %1, Benzocain ve Benzalconium chloride veya Tetracaine %5 ve Polidocanol %1 kombinasyonu preparatlar kullanılabilir. Lokal anestezik içeren bu solüsyonlar doğrudan lezyonun üzerine uygulanır (137).

Antiseptik/Antiinflamatuar Ajanlar

TAS ataklarının süresini azaltmak için lokal antiseptikler ve antiinflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Klorhexidin içeren ağız gargaraları ile yapılan kontrollü çalışmalarda, klorhexidinin ülserasyonların şiddeti, süresi ve insidansı üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır (137-139).

Benzidamin hidroklorür ağız gargarası, ağrılı semptomların geçici olarak rahatlamaında faydalıdır ancak ülserlerin iyileşmesine yardımcı olmaz (139). Antiinflamatuar, antimikrobiyal ve analjezik etkili triklosan, lokal tedavide yeni kullanılmaya başlanan, diş macunu ve gargaralar içerisine ilave

edilen bir ajandır ve ülserlerin sayısını azalttığı, ağrıyı hafiflettiği ve ülseratif fazın süresini kısalttığı belirtilmektedir (140).

Lokal Koterizasyon Etkisi

%0,5'lik hidrojen peroksit veya %1-2 gümüş nitrat solüsyonu ya da gümüş nitrat kalem ile yapılan lokal koterizasyon, uzun yıllardan beri uygulanan, oldukça etkili bir metoddur (137).

Tetrasiklin

Yapılan araştırmalar tetrasiklinin, ağrı şikayetini ve aftların süresini belirgin olarak azalttığını göstermiştir (136,141). Tetrasiklin tozu su ile karıştırılarak ağız gargarası şeklinde kullanılabilir. İngiltere'de aft hastalarına, 100 mg doksisisiklinin 10 ml su içerisine eklenmesiyle hazırlanan solüsyon ile 3 gün boyunca günde 4 defa, 2-3 dk süreyle gargara yapmaları tavsiye edilmektedir (142).

Başka bir araştırmada ise 22 aft hastasında krem formunda %5'lik 5-aminosalisilik asit içeren preparat kullanılmış ve elde edilen sonuçlarda hastaların oral aftlarında belirgin olarak iyileşme görüldüğü ve 5-aminosalisilik asidin, lokal tetrasikline alternatif olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (143).

Sukralfat

Sukralfat, suda çözünmeyen alüminyum hidroksid ve sakkarozsülfat karışımı bir tuz preparatıdır. Aslında peptik ülser tedavisinde antasid olarak ağrı şikayetinin giderilmesinde kullanılır ancak yapılan araştırmalarda lokal sükralfatın oral aftların tedavisinde de etkili olduğu, ağrıyı ve ülserasyon süresini azalttığı bildirilmiştir (144,145).

Lokal Steroidler

Topikal steroidler, pek çok ülkede TAS'ın en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Lokal anestezi ve antiinflamatuvar ajan kombinasyonları ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan vakalarda tercih edilir. Steroidler inflamatuvar reaksiyonu engeller ve aftöz ülserlerin süresini kısaltır. Topikal ajanların ülserasyonun başlangıç döneminde yani lenfosit aktivitesinin maksimum seviyede olduğu dönemde uygulanması, ilacın etkinliğini belirgin olarak artırır (2). Gündüz lokal anesteziğin gece ise

triamcinolone asetonidin kullanılması ile etkili bir tedavi sağlanabildiği bildirilmiştir (146). Lokal steroidlerin uzun dönem kullanımı sonucunda, lokal kandidal enfeksiyona neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Triamcinolone'un intralezyonel enjeksiyonu (10 mg/mL, her lezyona 0,1-0,5 mL olacak şekilde) sadece ağrılı, derin aftlarda önerilmektedir (136). Ancak kortikosteroidlerin topikal kullanımı TAS'ın tekrarlamasını önleyememektedir (2).

Diğer Lokal Tedavi Ajanları

TAS tedavisinde faydaları olduğu ileri sürülen, topikal non-kortikosteroid bazlı immün modülatör ajanlar içerisinde azelastin, krem içerisinde yer alan interferon alfa-2-, topikal 5-aminosalisilik asit, prostoglandin E2 jel, topikal granülosit/monosit koloni stimüle edici faktör, aspirin, hyaluronidaz içinde diklofenak, irsogladin maleat ve oksolin gibi ajanlar sayılabilir ancak bu ajanlar ile ilgili detaylı klinik araştırmalar oldukça azdır (2,142).

Lezyonların hem sayısı hem de sıklığı sigara içilen dönemlerde, içilmeyen dönemlere göre azalmaktadır. Yapılan deneysel araştırmalar, nikotin ve biochanin A'nın keratinositler üzerindeki antiinflamatuvar etkisini doğrulamıştır (147,148). Bu verilerden yola çıkılarak uygulanan, lokal nikotin yamalarının kullanımının, sigara içimi kadar etkili olmadığı ancak nikotin içeren tabletlerin aftöz lezyonları azalttığı bildirilmiştir (98).

İsveç'te yapılan bir çalışmada, amiloglukozidaz ve glukoz oksidaz enzimleri içeren diş macunu kullanımının, aft ataklarının sayısını ve ağrının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (149).

TAS'ın lokal tedavisi için çok sayıda fiziksel metod önerilmiştir ancak bunların birçoğu uygulama açısından pratik değildir. Önerilen fiziksel tedaviler arasında cerrahi olarak lezyonun çıkarılması, debritman veya lazerle ablasyon, düşük doz ultrason, kimyasal koterizasyon ve siyanoakrilat gibi adezivlerin kullanımı yer almaktadır (2,150,151).

Sistemik Tedaviler

Kolşisin

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe eder. Pek çok hasta kolşisin tedavisine azalan ülser sayısı ve süresi ile olumlu yanıt verir.

Bu nedenle 4-6 hafta süreyle, oral yoldan günde 1-2 mg dozla tedaviye başlanır, alınan klinik yanıt ve hastanın ilacı tolere edebilme durumuna göre uzun dönem tedaviye geçilir. Katz ve ark. iki ay süreyle günde 1,5 mg kolşisin verdikleri 20 TAS hastasının ortalama %71'inde aftların sayısının, %77'sinde ise subjektif olarak ağrının azaldığını ve tedavi süresince ciddi bir yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir (152).

Kolşisin kullanılan TAS hastalarının %63'ünde semptomlar 3 aylık tedavi sonunda gerilemekte ancak tedavinin bırakılmasını takiben aftöz lezyonlar tekrar oluşmaktadır. Kolşisin hamilelerde kullanılmamalıdır ve tedavinin bırakılmasını takiben, hamilelik riskini önlemek için kadınların 3 ay, erkeklerin 6 ay korunmaları önerilmelidir (153).

Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yapımını inhibe eder ve CD8+ T hücrelerinin baskılayıcı etkisini ortaya çıkarır. Yapılan kontrollü çalışmalarda, günde 1-3 kez kullanılan 3000 mg pentoksifilin ve günde 3 kez kullanılan 400 mg oksipentifilin semptomların düzelmesini sağladığı bildirilmiştir. Hastaların %36-63'ünde tedaviye yanıt alınır ancak ilacın kullanımının bırakılmasını takiben rekürrens görülür (154,155).

Sistemik Kortikosteroidler

TAS'ın akut alevlenme dönemlerinde oral ve intravenöz steroidler; genellikle diğer immünsupresanlar, kolşisin veya diaminodifenilsülfon ile kombine şekilde kullanılır. Prednisolon veya muadili bir ilaç (10-30 mg/gün) aftöz atakları azaltmak amacıyla verilir. Steroidler genellikle bir ay gibi kısa bir süre önerilir. Bu nedenle yeni ülserlerin oluşmasını engellemede etkin değildir (11).

Diaminodifenilsülfon (DADPS)

DADPS bir sülfon türevidir olup, kemotaktik uyarılara karşı nötrofil ve kompleman aktivasyonunu engelleyerek etki gösterir. Hem oral hem de genital aftların tedavisinde DADPS kullanılır. Tedavi süresince aralıklarla askorbik asit verilmesi önerilir. İlacın kesilmesini takiben lezyonlar tekrarlar. Nadiren hemoliz, methemoglobinemi, agranülositoz gibi yan etkiler oluşturabilir (137).

Levamisol

Levamisol helmantik enfeksiyonların tedavisi için kullanılan bir ilaç olmakla birlikte immünostimülan özelliklere de sahiptir. Levamisolün etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Sun ve ark. levamisol ve Çin bitkisel ilaçlarının kombine kullanımının, oral ülserlerin sıklığını, süresini ve sayısını azalttığını bildirmişlerdir (156).

Karamızrak ve ark. TAS teşhisi konan 10 hastaya sekiz hafta süre ile haftada iki gün, günde üç kez 40 mg levamisol tedavisi uygulamışlar, aftöz ülserlerin %87,5'inde iyileşme olduğunu ve olguların %70'inde 14 ay süre ile yeni aft oluşumunun gözlenmediğini belirtmişlerdir (157).

Talidomid

Glutamik asidin bir siklik türevi olan talidomidin düşük dozlarda kullanımının major tip TAS ve orogenital ülserlerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (158). 7-10 hafta içinde etkisini gösterir ancak ilacın kesilmesini takiben yaklaşık üç hafta sonra rekürrens görülebilir. Talidomid TNF- α yapımını azaltır ve nötrofillerin kemotaksisini inhibe ederek anjiogenezis inhibitörü olarak rol alır. Baş ağrısı, letarji gibi geçici serebral semptomlara, periferik sinir nöropatisine, ağız kuruluğuna ve kabızlığa neden olabilir. Hastaların olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi, hastadan yazılı olarak onay alınması ve bu süre içerisinde gebelik açısından korunmaları büyük önem taşımaktadır (146).

Anti-metabolitler: Azotiopürin ve Metotreksat

Azotiopürin bir merkaptopürin türevidir ve pürin halkası sentezini inhibe eder. Tek başına veya diğer immünsupresanlar ile birlikte kullanılır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda azotiopürinin orogenital aftların şiddetini, sıklığını ve insidansını azalttığı görülmüştür. İnfertilite, myelosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer hasarı gibi yan etkileri olabilir, çocuklarda gelişimi olumsuz etkilediği için önerilmez ayrıca hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımı kontraendikedir. İlacın kullanıldığı süre boyunca hastaların kan tabloları aylık olarak, karaciğer fonksiyonları ise üç ayda bir kontrol edilmelidir (159).

Metotreksat, bir folik asit analogudur ve haftalık kullanımının şiddetli orogenital ülserlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Metotreksat alımını takiben aralıklarla folik asit verilmelidir. Hamilelikte, laktasyon döneminde, kemik iliği depresyonunda, karaciğer fonksiyon bozukluklarında, peptik ülserde ve böbrek yetmezliklerinde kullanımı kontraendikedir. Uzun dönem kullanıldığında, aylık kan ve karaciğer fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır (160).

İmmunmodölatörler/Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A)

Siklosporin A tedavisi TAS hastalarının yaklaşık %50'sinde etkili bulunmuştur. Tek başına kullanıldığı gibi daha yüksek bir antiinflamatuvar etki elde etmek amacıyla steroidlerle birlikte de kullanılabilir. Siklosporin A, sitostatik bir ilaçtır ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Dozun ani olarak düşürülmesi ve tamamen bırakılması hastalığın belirtilerinin hızla yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. Siklosporinin istenen serum seviyeleri 100-150 ng/mL'dir. Hamilelikte, emziren bayanlarda ve böbrek yetmezliğinde kesinlikle kontraendikedir.

Alkilleyici ajanlar: Klorambusil ve Siklofosfamid

Klorambusil ve siklofosfamid gibi alkilleyici ajanların kullanımı şiddetli aft vakalarında tercih edilmelidir. Klorambusil'in DNA replikasyonu sırasında çapraz bağlanmaya engel olarak B ve T hücre fonksiyonlarını inhibe etmesinin BH'ındaki orogenital ülserlerin iyileşmesinde belirgin bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Şiddetli Behçet vakalarında siklofosfamid kullanımının da orogenital aftların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (161).

İnterferon alfa

İnterferon alfa 2a (Roferon A) ve b (Intron A) kullanımının, oral ve genital ülserleri olan vakaların büyük bir kısmında tamamen ya da kısmen iyileşme sağladığı görülmüştür (162). Steroidler veya kolşisin ile kombine bir tedavi de uygulanabilir ancak immüsupresanlar ile antagonist bir etki oluşabilir. İlacın kesilmesini takiben hızla rekürrens görüldüğü gibi ilaca yeniden başlandığında lezyonlarda hızlı bir gerileme meydana gelir. Enjeksiyondan bir saat önce oral yoldan verilen 500 mg parasetamol, başlangıç dozuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek grip benzeri yan etkilerin

azaltılmasında faydalı olmaktadır. Interferon alfa 2c'nin jel içerisinde lokal olarak kullanımının oral aftlarda etkili olmadığı bildirilmiştir (136).

Biyolojik Ajanlar: İnflksimab ve Etanarsept

Bir anti-TNF- α antikoru olan inflksimabın tekrarlayan oral ve genital aftlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle intravenöz yoldan uygulanır. İlk dozu takiben birkaç gün içerisinde hızlı bir iyileşme kaydedilir ve 6-8 hafta tekrarlama görülmez (163).

Etanarsept, recombinant DNA yöntemiyle üretilmiş bir füzyon proteindir.75-kDa bir TNF- α inhibitörüdür. IgG1'in Fc parçasına bağlanır. Haftada iki defa subkutan olarak uygulanır. Haftada 2x25 mg subkutanöz etanarseptin oral aftların tedavisinde oldukça etkili olduğu ancak genital ülserlerde aynı başarının elde edilemediği bildirilmiştir (164).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda hasta grubu, mayıs 2009 ile mayıs 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk İmmünoloji ve Genel Çocuk polikliniğine başvuran aftöz stomatitli hastalar arasından, yapılan klinik muayene ve anamnez sonucunda tekrarlayan aftöz stomatit teşhisi konan, 0-18 yaş aralığındaki kız, erkek toplam 65 hasta ile oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise kliniğimize kemik iliği donörü olarak başvuran, çalışmaya katılması ailesi tarafından kabul edilen ve daha önce ağızda aftöz ülser görülmemiş, 0-18 yaş arası sağlıklı 47çocuktur. Hastalar yaş, cinsiyet, aftın boyutu, tekraralama sıklığı, aynı yerde veya farklı yerde oluşması, ağız hijyeni, mekanik travma, beslenme problemleri, çürük diş olup olmaması, otoimmün ve malign hastalık varlığı, sigara kullanımı, mide şikayetleri, ağızda herpetik lezyon ve genital aft açısından sorgulandı. Anemi, nötropeni, vitamin B12, A ve E vitamini düzeyleri, *CMV*, *HSV* ve *H. Pylori*enfeksiyon seropozitifliği ve paterji testi pozitifliği dikkate alınarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Önceden bilinen otoimmün veya malign hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta Grubu

- ✓ Klinik olarak tekralayan aftöz stomatit öyküsü olması
- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ Çalışmaya gönüllü olarak katılması
- ✓ Kronik sistemik ya da malign bir hastalığının olmaması

Kontrol Grubu

- ✓ 18 yaşından küçük olması
- ✓ Hiç aftöz stomatit geçirmemiş olması
- ✓ Kronik sistemik ya da malign bir hastalığının olmaması

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ✓ Kronik sistemik hastalık öyküsünün olması
- ✓ Malign hastalık sırasında aftöz stomatit öyküsü olması

- ✓ Sürekli kullandığı ilaç öyküsü olması
- ✓ Yanlızca bir kez aftöz stomatit geçirmiş çocuklar

Çalışma Protokolü

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yerel Etik Kurulunun 26 Mayıs 2009 tarihli toplantısında onaylanarak gerçekleştirilmiştir (Karar no:2009-9/45).

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce sözlü olarak araştırmmanın amacı ve yöntemi anlatıldı ve her hastanın "Gönüllü Onam Formu"nu (Form 1,2) okuması istenerek hastaların çalışmaya katılımları için yazılı onayları alındı. Onay alınan hastaların bilgileri "Hasta Takip Formu"na kaydedildi (Form 3). Alınan anamnez ve yapılan muayene sonucunda TAS teşhisi konan hastalardan ve sağlıklı kontrollerden tam kan sayımı, serum demir, folik asit, B12, A ve E vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve serolojik testlerinin yapılması için 5'er cc kan örneği EDTA'lı ve kuru tüpe alındı.

Yöntem

Anamnez ve Klinik Değerlendirmeler

Çalışmamızda kullandığımız araştırma formu, Form 3'te gösterilmiştir. Bu formda hastaların adı soyadı, yaşı, adresi, şikayeti, hikayesi, tekrarlayan aftöz stomatit varlığı, ne kadar sıklıkta görüldüğü, aftöz lezyonun boyutu (<0,5cm minör aft />0,5cm majör aft), hep aynı yerde mi yoksa ağız içinde farklı yerlerde mi çıktığı, ağız hijyeni, mekanik travma öyküsü (aftın geliştiği bölgede metal aparat, dişlerde dolgu veya yapı bozukluğu olup olmaması), beslenme problemi (sebze, meyve yememe), gıda alerjisi varlığı, çürük diş, otoimmün hastalık öyküsü, malign hastalık öyküsü, sigara kullanımı, mide şikayeti varlığı (ağrı, dispepsi) özellikle ortaya çıktığı dönemler (menstrasyon, ateşli hastalık), muayenesi, yüzünde malar raş ya da sistemik hastalığı düşündüren bulgu, ağızda herpetik lezyon, sistem muayenesinde patolojik bulgu, genital bölgede aftöz lezyon veya üveit bulgusu, anemi bulguları kaşık tırnak, ciltte solukluk, nörolojik bulgu, sistemik hastalık bulunup bulunmadığı kaydedildi.

Hematolojik İncelemeler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden tam kan sayımı SYSMEX XT 1800 cihazında İMPEDANS yöntemi ile değerlendirildi. Serum demir ölçümleri, ABBOTT ARCHİTECT 16000 cihazında spektrofotometrik yöntem ile saptandı. Hemoglobın değeri 12 g/dL altında saptananlar anemi olarak kabul edildi. Serum demir seviyesi için 25 µg/dL'nin altında ise demir eksikliği olarak kabul edildi. Serum folik asit ve vitamin B12 ölçümleri ABBOTT ARCHİTECT I2000 cihazında elektrokemilüminesans immünassay "ECLIA" yöntemi ile yapıldı. Folik asit değerinin 3 ng/mL'den düşük olması, folik asit eksikliği olarak, vitamin B12 değerinin 179 pg/mL'den düşük olması vitamin B12 eksikliği olarak değerlendirildi. Serum vitamin A ve E ölçümleri THERMO cihazında HPLC (Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi) yöntemi ile karanlık ortamda çalışıldı. Vitamin A 1,05 ng/mL düşük olması vitamin A eksikliği, Vitamin E 11,6mmol/L'den düşük olması vitamin E eksikliği olarak değerlendirildi.

Serolojik İncelemeler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan venöz kan örnekleri alındı. Hastaların ve kontrol grubunun kanında *CMV* IgM, *HSV* IgM, *H. Pylori* IgA tetkikleri kalitatif olarak çalışıldı. *CMV* IgM VİDAS cihazında ELFA (Enzim Lİnked Florescent Assay) tekniği ile, *H. Pylori* IgA ve IgG ile *Herpes simplex* IgM mikro eliza yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney testi kullanılırken, kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş olup analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 TAS hastasının 28'i (%43,1) kız, 37'si (%56,9) erkek olup, kontrol grubunda yer alan 47 bireyin 24'ü (%51,1) kız, 23'ü (%48,9) erkek olup hasta grubunun medyan yaşı $8,46\pm 4,79$ yıl, kontrol grubunun $9,23\pm 4,58$ yıl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,393$, $p=0,519$). TAS hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Tekrarlayan aftöz stomatit hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

		TAS grubu n=65	Kontrol grubu n=47	P
Cinsiyet	Kız	28 (43,1)	24 (51,1)	0,519
	Erkek	37 (56,1)	23 (48,9)	
Yaş(yıl)		$8,46\pm 4,79$	$9,23\pm 4,58$	0,393

Veriler medyan ($\pm SD$) ve n (%) olarak verilmiştir.

Hasta grubu tekrarlayan aft sıklığı ve boyutu açısından anket yöntemi ile değerlendirildi. Hasta grubunun tekrarlayan aftöz lezyonun ortaya çıkma sıklığı ve boyutu açısından değerlendirilmesi tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Tekrarlayan aftöz stomatit hastalarında lezyonların ortaya çıkma sıklığı ve boyutu.

Ortaya çıkma sıklığı	Hafatada bir	19 (29,2)
	Ayda bir	29 (44,6)
	>1ay	17 (26,2)
Boyutu	Majör ($n>0,5\text{cm}$)	3 (4,6)
	Minör ($n<0,5\text{cm}$)	62 (95,4)

Veriler n (%) olarak verilmiştir.

Hastalar aft yeri açısından incelendiğinde %16,9'unda (n=11) aft ağız içinde sürekli aynı yerde ortaya çıkarken %83,1'ünde (n=54) farklı yerlerde ortaya çıktığı görüldü.

Hasta ve kontrol grubu ağız hijyeni açısından karşılaştırıldı. Düzenli diş fırçalayan ve ağızda çürük dişi olmayan grup ağız hijyeni iyi, zaman zaman diş fırçalamayı unutan ağızda en fazla 1 adet çürük dişi olan grup ağız hijyeni orta, düzenli diş fırçalamayan ve ağızda birden fazla sayıda çürük dişi olan grup ağız hijyeni kötü olarak değerlendirildi. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ağız hijyeni açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. TAS hastaları ve kontrol grubu çürük diş olup olmaması açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda 16 (%24,6), kontrol grubunda 4 (%14,9) bireyde çürük diş saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,344). Hasta ve kontrol grubunun ağız hijyeni ve çürük diş açısından karşılaştırması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo- 3: Hasta ve kontrol grubu arasında ağız hijyeni ve çürük diş açısından karşılaştırılması.

Ağız hijyeni	TAS grubu n=65	Kontrol grubu n=47	P
İyi	14 (21,5)	31(66)	0,000
Orta	40 (61,5)	15 (31,9)	
Kötü	11 (16,9)	1 (2,1)	
Çürük diş var	16 (24,6)	7 (14,9)	0,308
Çürük diş yok	49 (75,4)	40 (85,1)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Mekanik travmaya yol açabilecek faktör olan dişlerde metal aparat ve dolgu bulunması yönünden hasta ve kontrol grubu değerlendirildi. Her iki grupta da metal aparat olmaması nedeniyle metal aparat için karşılaştırma yapılmadı. Hasta grubunda 3 (%4,6) hastada diş dolgusu saptandı, kontrol grubunda dişlerde dolgu saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu dişlerde dolgu bulunması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,263).

Anket yöntemi ve fizik muayene esas alınarak hasta ve kontrol grubu oral mukozada mekanik travma açısından değerlendirildiğinde hasta grubunda 5 (%7,7) hastada mekanik travma öyküsü ve/veya muayene bulgusu mevcutken kontrol grubunda mekanik travma öyküsü ve muayene bulgusu saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu mekanik travma açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,073$).

Hasta ve kontrol grubu anket yöntemi kullanılarak beslenme problemi açısından değerlendirildi. Sürekli yemek seçen ve düzensiz beslenen bireyler beslenme problemi var, yemek seçmeyen ve düzenli beslenen bireyler beslenme problemi yok olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda beslenme problemi olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,000$). Hasta ve kontrol grubunun beslenme problemi açısından değerlendirilmesi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunun beslenme problemi açısından değerlendirilmesi.

Beslenme problemi	TAS grubu (n=65)	Kontrol grubu (n=47)	P
Var	28 (43,1)	2 (4,3)	0,000
Yok	37 (56,9)	45 (95,7)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Sigara kullanımı açısından hasta ve kontrol grubu sigara kullanan, sigara kullanmayan ve pasif içici grup şeklinde gruplandırıldı. TAS grubundaki hastaların %1,5 (n=1), kontrol grubundaki bireylerin ise %4,3 (n=2)'ü sigara kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunda sigara kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı TAS hastalarının ve kontrol grubunun sigara kullanım alışkanlıkları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo-5: Hasta ve kontrol grubunun sigara kullanma alışkanlıkları.

	TAS grubu (n=65)	Kontrol grubu (n=47)	P
Sigara kullanan	1 (1,5)	2 (4,3)	0,009
Sigara kullanmayan	55 (84,6)	45 (95,7)	
Pasif içici	9 (13,8)	0 (0)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Hasta grubunda mide şikayeti (dispepsi, ağrı) olan %9,2 (n=6), kontrol grubunda mide şikayeti olan %8,5 (n=4) birey bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında mide şikayeti olması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=1,000).

Sistemik bir hastalığı düşündürecek genital aft ve üveit hasta ve kontrol grubunda saptanmadı. Hasta grubunda (muayene sırasında) sadece 2 (%3,1) hastada oral herpetik lezyona rastlandı. Her iki grupta da bu iki hasta dışında herpetik lezyon olmadığı anamnez ile öğrenildi. Herpetik lezyon açısından her iki grup arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,509).

Hasta ve kontrol grubunda yapılan tam kan sayımında, hasta grubunun %12,3'ünde kontrol grubunun %23,4'ünde anemi saptandı. TAS hastaları ve kontrol grubu arasında anemi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,197). Hasta ve kontrol grubunun anemi açısından değerlendirilmesi sırasında sistemik muayenelerinde her iki grupta da ciltte belirgin solukluk, kaşık tırnak ve nörolojik bozukluk saptanmadığı için karşılaştırma yapılmamıştır. Hasta ve kontrol grubunda nötropeyi saptanmadı.

BH açısından ayırıcı tanısı yapılması için hasta ve kontrol grubunda bakılan paterji testi her iki grupta da negatif saptandı.

Gıda allerjisi; ailelere anket yöntemi ile soruldu. Hasta grubunda %4,7 olarak saptanırken kontrol grubunda gıda allerjisi olan olguya rastlanmadı. Hasta ve kontrol grubunda gıda allerjisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,261).

Hasta grubu afta eşlik eden faktörler açısından sorgulandığında 13 hastada (%20,3) aftın ateşli dönemde ortaya çıktığı kaydedildi. Bu hastalarda sistemik hastalık mevcut değildi.

TAS hastaları ve kontrol grubu, serum vitamin B12 değerleri açısından karşılaştırıldı. Serum vitamin B12 düzeyi hasta grubunda 5 (%8,1) kişi, kontrol grubunda 2 (%4,3) kişide düşüktü. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,696$). TAS hastaları ve kontrol grubu, serum folik asit düzeyleri açısından değerlendirildi. Hasta grubunda folik asit düzeyi düşük olan 11(%17,5) birey ve kontrol grubunda folik asit düzeyi düşük olan 7(%14,9) birey saptandı Hasta ve kontrol grubunun serum folik asit düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,921$).

TAS hastaları ve kontrol grubunda epitelizan ve antioksidan olmaları nedeni ile serum vitamin A ve E düzeyleri incelendi. Vitamin A düzeyi hasta grubunda 35, kontrol grubunda 7 kişide bakılabildi. Hasta grubunda vitamin A düzeyi düşük olan 6 (%17,1) hasta saptanırken, kontrol grubunda 1(%14,3) birey saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=1,000$). Vitamin E düzeyi $<11,6$ mmol/L düşük, $11,6-41,7$ mmol/L normal olarak değerlendirildi. Hasta grubunda 36, kontrol grubunda 7 hastada vitamin E düzeyi bakılabildi. Hasta grubunda vitamin E düzeyi düşük birey saptanmadı. Kontrol grubunda vitamin E düzeyi düşük 1 (%14,3) birey saptandı. Hasta ve kontrol grubunun vitamin E düzeyi arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,163$).

TAS hastaları ve kontrol grubu, serum demir değerleri açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda demir düzeyi $<25\mu\text{g/dl}$ olan 9 (%20,5) hasta, kontrol grubunda olan 3 (%7,7) birey saptandı. Hasta ve kontrol grubunda serum demir düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,181$). Serum vitamin B12,folik asit, vitamin A, vitamin E ve demir değerleri açısından karşılaştırılması tablo 6'dagösterilmiştir.

Tablo-6: TAS hastaları ve kontrol grubunun vitamin ve demir değerleri.

	Referans değerler	TAS grubu	Kontrol grubu	P
Vitamin B12 (pg/ml)	Düşük(<179)	5 (8,1)	2 (4,3)	0,696
	Normal(179-1162)	57 (91,9)	45 (95,7)	
	Toplam	62 (100)	47 (100)	
Folik asit (ng/ml)	Düşük(<2,7)	11 (17,5)	7 (14,9)	0,921
	Normal (2,7-34)	52 (82,5)	40 (85,1)	
	Toplam	63 (100)	47 (100)	
Vitamin A (mmol/L)	Düşük(<1,05)	6 (17,1)	1 (14,3)	1,000
	Normal(1,05-2,09)	29 (82,9)	6 (85,7)	
	Toplam	35 (100)	7 (100)	
Vitamin E (mmol/L)	Düşük(<11,6)	0(0)	1(14,3)	0,163
	Normal(11,6-41,7)	36(100)	6 (85,7)	
	Toplam	36(100)	7(100)	
Demir (µg/dl)	Düşük(<25)	9 (20,5)	3 (7,7)	0,181
	Normal (25-156)	35 (79,5)	36 (50,7)	
	Toplam	44 (100)	39 (100)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

Hastaların etiyolojiye yönelik bakılan viral ve helikobakter seroloji sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta ve kontrol grubunun enfeksiyon etkeni açısından incelenmesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo-7: Hasta ve kontrol grubunun serolojik açıdan incelenmesi.

Serolojik test	TAS grubu	Kontrol grubu	P
CMV IgM+	1 (1,9)	0(0)	1,000
CMV IgM –	53 (98,1)	33 (100)	
Toplam	54 (100)	33 (100)	
Herpes IgM+	4 (8,9)	0 (0)	0,568
Herpes IgM-	41 (91,1)	17 (100)	
Toplam	45 (100)	17 (100)	
Helikobakter IgA+	21(36,8)	2(12,5)	0,122
Helikobakter IgA-	36(63,2)	14(87,5)	
Toplam	57(100)	16(100)	
Helikobakter IgG+	17 (28,8)	8 (26,7)	1,000
Helikobakter IgG –	42 (71,2)	22 (73,3)	
Toplam	59 (100)	30 (100)	

Veriler n(%) olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Etiyolojisi bilinmeyen,oral mukozanın ağrılı, tekrarlayan, tek veya çok sayıda ülserasyonlarıyla karakterize enflamatuvar bir durumu olan TAS,en sık görülen non-enfeksiyöz ve nontravmatikoral mukozal ülseratif hastalıklardan birisi olup genel popülasyonun yaklaşık %5-25'ini etkiler(2,30).

TAS'ın prevalansının incelendiği farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Birçok çalışmada TAS'ın prevalansının kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir(1,3,13,16). TAS prevalansının erkek cinsiyette daha fazla olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (48). Çalışmamıza katılan 65 TAS hastasının 28'i kız, 37'si erkek olup cinsiyet farklılığı saptanmamıştır.

Literatür taramasında aftöz lezyonların ortaya çıkış sıklığı ve yeri açısından bilgiye rastlanmadı. Çalışmamızda aftöz lezyonların ortaya çıkış sıklığı açısından hasta grubu incelendiğinde %44,6 hastada aftöz lezyonların ayda bir ortaya çıktığı görülmüştür.

Field 1992 yılında yaptığı çalışmada çocukluk çağında en sık minör aftöz stomatit görüldüğünü bildirmiştir (9). Ülkemizde yapılan bir çalışmada minör aft %90,7, majör aft %9,3 oranında saptanmıştır (166). Bizim çalışmamızda aftöz lezyonun boyutu açısından hasta grubu incelendiğinde hastaların %95,4'ünde minör aft ortaya çıktığı görüldü, literatürde minör aft sıklığı %80 olmasına rağmen bizim çalışmamızda %95,4 saptanması hasta grubunun çocuk yaşta olması ve sistemik hastalıkların çocuk yaş grubunda daha az görülmesi ile ilişkili bulundu.

Ağız hijyen bozukluğu dişlerde plak oluşumu ve diş çürüklerine neden olmaktadır. Diş plaklarında ve çürük dişlerde bulunan bakteri ve virüsler aftöz stomatite neden olabilir. Ağız hijyeninin bir göstergesi olan çürük dişler açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,308). Ancak diş fırçalama alışkanlıkları ile değerlendirilerek hasta ve kontrol grubu ağız hijyeni açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun ağız hijyeninin kontrol grubuna

göre daha kötü olduğu görüldü. Ağız hijyeni açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bu sonuç TAS hastalarının ağız sağlığına yeterince önem vermediğini göstermektedir.

Isırma, sert yüzeyli yiyecekler, diş fırçalama, anestezi olaylar, dişlere takılan metal aparat, dişlerde dolgu olması, dişlerde düzensizlik ve sivri dişler olması gibi olaylar TAS hikayesi olan kişilerde aftöz lezyonları alevlendirebilir. Sert yüzeyli yiyecekler mukozada abrazyona sebep olarak bakteri ve allerjenlerin girişini kolaylaştırabilir.

Aftöz stomatite neden olan faktörler arasında mekanik travma olması nedeniyle hasta ve kontrol grubu mekanik travmaya neden olabilecek dişlerde metal aparat, dolgu ve yapı bozukluğu bulunması yönünden incelendi. Hasta ve kontrol grubunda dişlerde metal aparat ve yapı bozukluğu tespit edilmedi. Dişlerde dolgu olması yönünden değerlendirilen hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Fizik muayenede mekanik travma düşünülen (ısırmaya bağlı) 5 hasta saptandı. Aftöz lezyonun yeri açısından yapılan incelemede hastaların %83,1'inde aftöz lezyonların ağız içinde farklı yerlerde ortaya çıktığı görüldü. Mekanik travmaya bağlı aftöz ülseler genellikle aynı yerde ortaya çıkar. Bizim çalışmamızda aftöz stomatitlerin farklı yerlerde ortaya çıkması mekanik travmanın çocuklarda daha az olduğunun bir göstergesi olabilir. Bu sonuç ayrıca çocukluk çağında oral malignitelerin ve sistemik hastalıkların daha az görülmesine de bağlı olabilir.

Beslenme hasta ve kontrol grubunda değerlendirildiğinde yemek seçen, tek yönlü beslenen hastalar beslenme problemi var olarak değerlendirildi. Yetersiz beslenme nedeniyle ortaya çıkabilecek hematolojik ve vitamin eksikliklerinin aftöz stomatite neden olabileceği düşünüldü. Hasta ve kontrol grubunda beslenme problemi açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,000). Hasta grubunun kontrol grubuna göre dengeli beslenmediği görüldü.

Sigara ile TAS arasında negatif yönde bir ilişki olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (95-97). Sigara kullanımının TAS üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu koruyucu etki, sigara

kullanıcılarında oral mukozada meydana gelen keratinizasyon artışı ile ilişkili olabilir. Bu keratin tabakasının minör travmalara ve kimyasal ajanlara karşı, oral mukozada mekanik ve kimyasal bir bariyer rolü oynadığı düşünülmektedir (8,96). Sigara kullanımı aftların tekrarlama sıklığını azaltmaktadır. Yapılan deneysel araştırmalar, nikotinin keratinositler üzerindeki antiinflamatuvar etkisini doğrulamıştır (147,148). Nikotin direkt olarak makrofajlar üzerindeki nikotinic asetilkolin reseptörlerini aktive ederek TNF- α , interlekin 1 ve 6'nın yapımını azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir (98,168). Ussher ve ark. 174 sigara kullanıcısına 7 hafta süre ile sigarayı bıraktırmış ve bu süre boyunca aftöz ülserlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğunu bildirmiştir (147). Çalışmamıza katılan TAS grubu hastalarının %1,6'sı kontrol grubundaki bireylerin ise %4,3'ü sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından, TAS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Bulgularımız literatür ile uyumluydu. Ancak hasta ve kontrol grubunun çocuk hastalardan seçilmiş olması nedeniyle sigara kullanan kişi sayısı her iki grupta çok düşük sayıydı.

H. Pylori TAS ile ilişkili olduğu düşünülen mikroorganizmalardan biridir. *H. Pylori* gram negatif s-şeklinde, gastrit ve kronik duodonal ülser ile ilişkili bir bakteridir. Yapılan birçok çalışmada oral ülserlerin *H. Pylori* ile ilişkisi olduğu gösterilmeye çalışılmıştır (105,168). *H.Pylori*'nin mide şikayetleri oluşturması nedeniyle hasta ve kontrol grubuna anamnezde mide şikayetleri olup olmadığı soruldu. Hasta grubunun %9,2'sinde mide yakınması mevcutken kontrol grubunun %8,5'inde mide yakınması mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Oral ülserler ülseratif kolit, Crohn ve Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıklar ile birlikte görülebilir. Hasta ve kontrol grubu aftöz stomatitin ayırıcı tanısında yer alan sistemik hastalık yönünden incelenirken sistem muayenelerinde malar rash, genital aft, üveit ve paterji testi pozitifliği açısından değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda sistemik hastalık bulgusuna rastlanmadı. Çalışmamızda sistemik hastalık bulunması aynı

zamanda çalışmaya alınmama kriteriydi. Hasta ve kontrol grubunda sistemik hastalık bulgusu olmaması sebebiyle çalışmadan dışlanan birey olmadı.

Siklik nütropenide nütropenik dönemde iştahsızlık ateş, kırıklık, ağızda ülserasyon, cilt enfeksiyonu ve servikal lenfadenopati gibi belirtiler görülür. (168). Wright ve ark.'nın 1981 yılında yaptıkları çalışmada düzenli olarak üç hafta aralıklarla aftöz lezyonları çıkan hastaların mutlaka siklik nütropeni açısından değerlendirilmesini önermektedir (134). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda nütropeni saptanmadı.

TAS etyolojisi üzerinde durulan en önemli faktörlerden biri hematolojik eksikliklerdir (demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği). Birçok çalışmada hematolojik eksikliklerin TAS hastalarına kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla aftöz stomatite neden olduğu bildirilmiştir.(22,23,89,170-174). Anemi, hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normalin altında olması ile tespit edilir ve Türk popülasyonunda oldukça yaygındır. Çoban ve ark.'nın 1388 hasta ile yaptıkları çalışmada anemi sıklığı %25 (347 hasta) olarak bulunmuş ve bu oranın oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (175). Kılınç ve ark.'nın 1491 hastanın katılımı ile Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaptıkları bir araştırmada, hastaların tüm hematolojik değerlerinin literatürde belirtilen ortalama değerlerin altında olduğu, anemi sıklığının çocuklarda %34,5 yetişkinlerde ise %40 olduğu bildirilmiştir (176). Köybaşı ve ark. TAS hastaları ile yaptıkları çalışmada hemoglobin ve hematokrit değerlerini ölçmüş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (21). Bizim çalışmamızda TAS grubunda 8 (%12,3), kontrol grubunda 11 (%23,9) hastanın hemoglobin değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. TAS ve kontrol grubu hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. TAS ve kontrol grubu arasında, hemoglobin değerleri açısından belirgin bir fark olmamasının nedeninin, Türk toplumunda tüm yaş gruplarında aneminin yaygın olmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Sosyo-ekonomik durum nedeniyle Türk toplumunun büyük bir kısmında beslenme alışkanlıklarının benzer olması ve yeterli et tüketiminin olmamasının bu sonuçlarda etkili olduğuna inanmaktayız.

Farklı çalışmalarda TAS hastalarının yaklaşık %10-20'sinde serum demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliklerinin olduğu bildirilmiştir (4,23,80,89). Wray ve ark. 130 TAS ve 130 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, toplam 23 TAS hastasında hematolojik eksiklikler görüldüğünü, bunlardan 15'inde demir eksikliği, 7'sinde folik asit eksikliği, 5'inde vitamin B12 eksikliği ve 4 hastada birden fazla hematolojik eksiklik olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca TAS hastalarında demir ve folik asit eksikliğinin kontrol grubuna göre 2 kat, vitamin B12 eksikliğinin ise 5 kat fazla olduğunu, hastaların özellikle vitamin B12 ve folik asit tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar elde edilen sonuçlara dayanarak vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin TAS patogenezinde önemli bir yeri olduğu ve tüm TAS hastalarının hematolojik eksiklikler açısından mutlaka kontrol edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır (22). Bazı çalışmalarda TAS ile demir, vitamin B12 ve folat eksikliği arasında ilişki gösterilememiştir. Thongprasom ve ark. TAS'lı 33 hastada ve Olson ve ark. TAS'lı 90 hastada yaptıkları çalışmalarda tam kan, serum demir, ferritin, folat ve vitamin B12 düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığını bildirmişlerdi (90,177).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, 35 TAS'lı hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında serum demir, ferritin ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen, vitamin B12 düzeyinin TAS hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (178).

Çalışmamızda TAS ve kontrol grubu arasında serum demir düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulgularımız, Köybaşı ve Pişkin'in bulguları ile benzerlik gösterirken (21,178) demir eksikliğinin TAS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazla görüldüğü bildirilen diğer araştırmalarla uyumlu değildir (22,23). Türk populasyonunda demir eksikliğinin, sık görülen bir rahatsızlık olması nedeniyle hasta ve kontrol gruplarımız arasında bir fark bulunmamasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Folat, metilasyon reaksiyonları ve DNA sentezi için gerekli bir kofaktör olup, eksikliğinde hematolojik anormalliklerden, aftöz stomatit veya

glossite kadar uzanan çeşitli klinik semptomlara neden olmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, tek başına veya serum vitamin B12 ve demir eksikliği ile birlikte görülen folat eksikliğinin, TAS etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (22,90). Araştırmamızda, serum folik asit değerinin 2,7 ng/mL'nin altında olması folik asit eksikliği olarak kabul edilmiş ve hem TAS hem de kontrol grubunda folik asit eksikliği saptanmıştır. Bulgularımız Köybaşı ve Pişkin'in yapmış olduğu folik asit eksikliğinin TAS ve kontrol grubunda farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar ile uyumlu iken (21,178), Wray ve Thongprasom'un yapmış olduğu çalışmaların sonuçları (22,90) ile uyumlu değildir.

Çalışmamızda, serum vitamin B12 eksikliği için 179 pg/mL alt sınır olarak kabul edilmiş ve TAS grubunda 5 (%8,1) kontrol grubunda ise 2 (%4,3) kişide vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. TAS hastaları ve kontrol grubu, serum vitamin B12 değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. Bulgularımız vitamin B12 eksikliği açısından değerlendirildiğinde, Porter'in çalışması ile uyumlu bulunmuştur (23). Vitamin B12 eksikliği olan olgulara replasman tedavisi başlanmıştır. Volkov ve ark.'nın yaptıkları çalışmada vitamin B12 eksikliği olmayan hastaların da replasman tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir (179). Hastalarımızın bir kısmına dış merkezde vitamin B12 başlanmış olması nedeniyle tanı anında vitamin B12 düşüklüğü saptanmamış olabilir. Bu bizim çalışmamızda Vitamin B12 eksikliğinin daha az çıkmasının sebebini açıklayabilir.

Hasta ve kontrol grubunda antioksidan ve epitelizan özelliği olan vitamin A ve vitamin E düzeylerine bakılmıştır. Kozlak ve ark. 2010 yılında 100 hasta ve 9033 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada vitamin A ve E düzeylerine bakmış. Hasta grubunda vitamin A ve E düzeyleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş (180). Bizim çalışmamızda vitamin A ve E düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda bu sonucun ortaya çıkma nedeni çok az sayıda hasta ve kontrol grubunda vitamin A ve E düzeyi bakılmış olması ile açıklanabilir.

Aftöz stomatitlerin etyolojisi uzun yıllardır araştırılmaktadır ve yapılan pek çok çalışmada aftöz stomatitlerin nedenleri arasında enfeksiyonlar olabileceği düşünülmüş ve viral ve bakteriyel etkenler arasında CMV, *H. Pylori* ve herpes virüs üzerinde belirgin olarak durulmuştur. Bizim bu çalışmamızda CMV, herpes virüs ve *H. Pylori* açısından hasta ve kontrol grubu serolojik testler ile değerlendirildi.

Aftöz ülserlere herpes ailesinden latent bir virusun aktivasyonunun sebep olduğuna dair hipotezler vardır. Tüm TAS hastalarının yaklaşık 1/3'ünde pozitif anti HSV antikör titreleri bulunmuştur. Ama TAS'lı hastalardan elde edilen smearlarda ve biyopsi örneklerinde HSV antijenleri bulunamamıştır (2,30). TAS'lı hastalar kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında VZV ve CMV karşı artmış IgM titreleri bulunmuştur (2,108) Fakat oral ülser biyopsilerinde VZV çoğaltılamamış ve smearların hiçbirinde VZV antijeni saptanamamıştır. HHV-6 ve HHV-7 ve TAS arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır (109). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda VZV, HHV-6 ve HHV-7 virüsleri açısından inceleme yapılamamıştır. Hasta ve kontrol grubunda herpes virüs ve CMV IgM testleri yapıldı, CMV IgM; hasta grubunda 1 hastada pozitif saptanırken kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. Herpes virüs IgM hasta grubunda 4 hastada saptanırken kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunda CMV ve herpes serolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Smear yapılabilen hastamız yoktur.

Son yıllarda *H. Pylori* dermatolojik hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok sistem hastalıklarında etiyolojik bir ajan olarak suçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda *H. Pylori*'nin TAS'lı hastalarda direkt etiyolojik bir ajan olamayacağı fakat etiyolojide rol oynayabileceği üzerinde durulmaktadır. Bu tür *H. Pylori* ile TAS arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda oral ülserler ve diğer oral patolojilerde oral mukozadan alınan biyopsilerde PCR ve serum IgG metotlarıyla *H. Pylori* bakılmıştır. Dental plaklarda ve sağlıklı kişilerin tükürüklerinde de izlenebilen *H. Pylori*'nin oral ülserasyonların ve TAS'ın sebebi olabileceği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar TAS lezyonlarında *H.*

Pylori saptamışken (2,102) bazı araştırmacılar da TAS ve *H. Pylori* arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (2,31,103).

Biz çalışmamızda aftöz lezyonlu çocuk hastalarda *H. Pylori*'nin etyolojik bir faktör olup olmadığını değerlendirmek için hasta ve kontrol grubunda serum IgA değerlerini inceledik. Hasta grubunda 21 (n=57) kontrol grubunda 2 (n=16) hastada *Helicobacter pylori* IgA pozitif olarak saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 1997 yılında Porter ve ark. *H. Pylori*'ye karşı IgG tipinde antikor titrelerini TAS hastalarında ölçmüşler. *H. Pylori* seropozitifliğinin TAS ve diğer oral mukozadaki ülseratif ve non ülseratif lezyonlarla artış göstermediğini bulmuşlar (34). Bu sonuçlara göre hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde *H. Pylori*'nin bizim toplumumuzda çok sık pozitif olduğunu görmekteyiz. Bu toplumun hijyen ve sosyoekonomik koşulları ile ilişkili bir sonuç olması nedeniyle *Helicobacter pylori*'nin aftöz stomatitler ile ilişkisinin toplumumuzdaki durumunun değerlendirilmesi için daha fazla sayıda vaka ile yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın sonucunda;

1.Hasta grubunda tekrarlayan aft sıklığı ve boyutu açısından yapılan değerlendirmede aftöz lezyonun %44,6 hastada ayda bir artaya çıktığı ve bunların %95,4'ünde aftın minör aft olduğu saptandı.

2.Hastaların %16,9'unda (n=11)aft ağız içinde sürekli aynı yerde ortaya çıkarken %83,1'ünde (n=54)farklı yerlerde ortaya çıktığı görüldü.

3.Ağız hijyeni açısından yapılan karşılaştırmada hasta grubunun %16,9'unda ağız hijyeni kötü olarak saptanırken, kontrol grubunda %2,1 olguda ağız hijyeni kötü saptandı (p=0,000).

4.Beslenme problemi açısından yapılan değerlendirmede hasta grubunun %43'ünde tek yönlü beslenme varken, kontrol grubunda tek yönlü beslenme %4,3 olarak saptandı (p=0,000).

5. Hasta ve kontrol grubu çocuk yaşta olmasına rağmen literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda sigara kullanma oranı (%1,5), kontrol grubuna (%4,3) göre anlamlı derecede düşük saptandı (p=0,009).

6.Hasta ve kontrol grubunda vitamin B12, folik asit, vitamin A, Vitamin E ve demir düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

7.Hastaların etiyojolojiye yönelik bakılan viral ve helikobakter seroloji sonuçları sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Miller MF, Ship II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a Professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 (b);43: 532-7.
2. Jurge S, Kuffer R, Scully C, et al. Mucosal disease series. Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
3. Fitzpatrick TB, Freedberg MI, Austen FK, et al. *Dermatology in General Medicine* 3rd ed. New York, Mc-Graw Hill Book Company 1987, pp 1174-7.
4. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol* 1977;69: 499-509.
5. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500- 8.
6. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949-62.
7. Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 407-16.
8. Tanyeri H. Oral mukozanın immünolojik hastalıkları ve tedavileri, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; pp 15-35.
9. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children-a review. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2:1-10.
10. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1998;9, 306-21.
11. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134: 200-7.
12. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1985; 159: 361-7.
13. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
14. Lehner T. Progress report. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977;18: 491-511.
15. Porter SR, Scully C. Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 235-43.
16. Brody HA, Silverman S. Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 27-34.
17. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 (a); 43: 886-91.
18. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-60.
19. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127:1202-13.

20. Lutfi Jaber, MD; Abraham Weinberger, MD Close Association of HLA-B52 and HLA-B44 Antigens in Israeli Arab Adolescents With Recurrent Aphthous Stomatitis Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:184-7.
21. Köybaşı S, Parlak AH, Serin E, et al Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol 2006; 27: 229-32.
22. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, et al. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. Br Med J 1975;31:490-3.
23. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1988;66: 41-4.
24. Tuft L, Ettleson LN. Canker sores from allergy to weak organic acids (citric and acetic). J Allergy 1956;27:536-43.
25. Spouge ID, Diamond HF Hypersensitivity reactions in mucous membranes. 1. The statistical relationship between hypersensitivity diseases and recurrent oral ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1963;16:412-21.
26. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 54:388-95.
27. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983;56:33-8.
28. Dolby AE. Recurrent Mikulicz's oral aphthae. Their relationship to the menstrual cycle. Br Dent J 1968;124:359-60.
29. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. Obstet Gynecol 1992;80:455-8.
30. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. Dermatol Ther 2002;15:185-205.
31. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33, 221-34.
32. Atkin PA, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. Oral Dis 2002; 8:173-6.
33. Scheid P, Bohadana A, Martinet Y. Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behcet's syndrome. N Engl J Med 2000;343:1816-17.
34. Porter SR, Barker GR, Scully C, et al Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997;83:325-8.
35. Leimola-Virtanen R, Happonen RP, Syrjänen S. Cytomegalovirus (CMV) and Helicobacter pylori (HP) found in oral mucosal ulcers. J Oral Pathol Med 1995;24:14-7.
36. Sun A, Chang JG, Kao CL, et al. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet, s disease. J Oral Pathol Med 1996;25:212-8.

37. Sun A, Chang JG, Chu CT, Preliminary evidence for an association of Epstein – Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998;27:168–75.
38. Çağlayan F, Yılmaz B. Rekürrent Aftöz Stomatitis. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2009;19(1):47-54
39. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent* 2002;50:157-66.
40. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*1996; 81:141-7.
41. Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent* 2005; 15:89-97.
42. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31(2):95-112.
43. Garcia-Pola MJ, Garcia-Martin JM, Gonzales-Garcia M. Prevalence of oral lesions in the 6-year-old pediatric population of Oviedo (Spain). *Med Oral* 2002; 7(3):184-91.
44. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis *Dermatol Clin* 1996; 14:243-256.
45. Cooke BE. The diagnosis of bullous lesions affectig the oral mucosa. *Br Dent J* 1960; 109:83-95.
46. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, et al. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1991; 71:678-83.
47. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4):278-83.
48. Díaz-Guzmán L, Castellanos JL. Lesions of the oral mucosa. Epidemiological study of 7,297 patients. *Rev ADM*1991;8:75-80.
49. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1972; 33:400-6.
50. Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4:160-4.
51. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-5.
52. Pongissawaranun W, Laohapand P. Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19:52-53.
53. Donatsky O. Epidemiological study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. *Community Dent Oral Epidemiol* 1973;1:37-40.
54. 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.
55. Jankittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Dis* 2002;8:218-23.
56. Acar A, Akbaba M, Yalaz M. Çukurova bölgesinde rekürren aftöz stomatit prevalansı. *Deri Hast Frengi Ars* 1991;25:35-7.

57. Tüzün Y, Günaydın i, Tankurt N, Yurdakul S. Çamas bölgesi köylerinde reküran aftöz stomatit sıklığı. In: XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, Samsun, 1986; 329-31.
58. Yücel AE, Karıncaoğlu M, Yücel A, ve ark. Üniversite öğrencilerinde tekrarlayıcı oral aft. In: V. Ulusal Behçet Kongresi Özet Kitabı. İstanbul 1995; s20.
59. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. Am J Otolaryngol 2000; 21: 389-93.
60. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. Clin Exp Immunol 1981;44:603-10.
61. Pederson A, Hougen HP, Kenrad B. T lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med. 1992; 21:176-80.
62. Natah SS, Häyrinen-Immonen R, Hietanen J, et al. Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). Int J Oral Maxillofac Surg 2000;29:375-80.
63. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. J Exp Med 1991;173:699-703.
64. Sun A, Chu CT, Liu BY, et al. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. Proc Natl Sci Council Repub China B 2000;24:116-22.
65. Taylor LJ, Bagg J, Walker DM, et al. Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1992;21:21-5.
66. Buño IJ, Huff JC, Weston WL, et al. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol 1998;134:827-31.
67. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol 1986;15:191-5.
68. Sun A, Chu CT, Wu YC, et al. Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous ulcers. Clin Immunol Immunopathol 1991;160:83-92.
69. Dolby AE. Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. Immunology 1969;17:709-14.
70. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. J Pathol 1969;97:481-94.
71. Pedersen A, Pedersen BK. Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993b;76:616-9.
72. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2001;30:275-80.

73. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, et al. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:75-9.
74. Boyvat A. Rekürrent Aftöz Stomatitte Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. 1993; pp 10-22.
75. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, et al. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002; 3(5):302-5.
76. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, et al. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:455-8.
77. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965;44:837-44.
78. Challacombe JJ, Batchelor JR, Kennedy LA, et al. HLA antigens in recurrent oral ulceration. *Arch Dermatol* 1977;113:1717-9.
79. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behcet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-7.
80. Özbakır F, Yazıcı H, Mat C, et al. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:263-5.
81. Albanidou-Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, et al. HLA-A,B,C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. *Ann Dent* 1988;47:5-8.
82. Gallina G, Cumbo V, Messina P, et al. HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;59:364-70.
83. Fakhry-Smith S, Din C, Nathoo SA, et al. Clearance of sodium lauryl sulphate from the oral cavity. *J Clin Periodontol* 1997;24:313-7.
84. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74(1):79-86.
85. Main DM, Ritchie GM. Cyclic changes in oral smears from young menstruating women. *Br J Dermatol* 1967;79:20-30.
86. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, et al. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol* 2003;83(6):469-70.
87. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:504-7.
88. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:33-8.
89. Field AE, Rotter E, Speechley JA, et al. Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1987;163:19-22.
90. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33:872-7.

91. Kayhan-Bektaş K, Ünür M. Sigara içmeyen bireylerde rekürrent aftöz stomatitlerin etyolojisi: 164 olgunun analizi. İÜ Dishek Fak Derg 2006;40:1-5
92. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med, 1996;25, 357-9.
93. Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 1989;18:119-22.
94. Görpelioğlu C, Silsüpür G, Erdal E. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda serum çinko, ferritin, vitamin B12 düzeyleri ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi. Dermatose 2006;2:116-9.
95. Axéll T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. Scand J Dent Res 1985a;93:239-42.
96. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970;30:624-30.
97. Grady D, Ernster VL, Stillman L, et al. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992;74:463-5.
98. Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Med J Aust 1991;54:471-2.
99. Barile M, Graykowski EA, Driscoll EJ, et al. form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1963; 16:1395-402.
100. Barile M, Francis T, Graykowski EA. Streptococcus sanguis in the pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis. In: Guze LB ed. Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms. Baltimore: Williams and Wilkins; 1968;pp 444.
101. Donatsky O. A leucocyte migration study on the cell-mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. Acta Pathol Microbiol Scand [C]1976;84, 227-34.
102. Birek C, McNeill K, Singer D, et al. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. J Oral Pathol Med 1999; 28: 197-203.
103. Shimoyama T, Horie N, Kato T, et al. Helicobacter pylori in oral ulcerations. J Oral Sci 2000;42:225-9.
104. Karaca Ş. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda helicobacter pylori insidansı ve eradikasyon tedavisinin rekürrens üzerine etkisi (Uzmanlık Tezi). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 2000; pp 12-23.
105. Filiz EE, Öztürkcan S, Yüceyar H, et al. rekürren aftöz stomatit etyolojisinde helikobakter pilorinin rolü. T Klin J Dermatol 2002;12,2: 61-5.
106. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, et al. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. J Periodontol 1973;44: 712-4.
107. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. J Med Microbiol 1991;34:39-43.
108. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. J Oral Pathol Med 1993a;22:64-8.
109. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. J Oral Pathol Med 1997;26:192-7.

- 110.** Porter SR, Hegarty A, Hodgson TA, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000; 18:569-78.
- 111.** Heally CM, Tornhill MH. An association between recurrent orogenital ulceration and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 46-8.
- 112.** Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou- Gauthier ML, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case- control study. *Br J Dermatol* 2000; 143:1261-5.
- 113.** Boulinguez S, Sommet A, Bedane C, et al. Oral nicorandil- induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:482-5.
- 114.** Sistig S, Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases *Oral Dis.* 2002; 8:282-6.
- 115.** Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, et al. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979;8:223-60.
- 116.** International Study Group For Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 117.** Lehner T. Immunological aspects of recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978;7:424-30.
- 118.** Lähteenoja H, Mäki M, Viander M, et al. Local challenge on oral mucosa with an alpha-gliadin related synthetic peptide in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2880-7.
- 119.** Majorana A, Sapelli PL, Malagoli A, et al. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. The clinical and immunogenetic aspects. *Minerva Stomatol* 1992;41:33-40.
- 120.** Meini A, Pillan MN, Plebani A, et al. High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:972.
- 121.** 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.
- 122.** Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, et al. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:595-8.
- 123.** Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:116-20.
- 124.** MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:283-8.
- 125.** Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
- 126.** Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Oral aphthouslike lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008;37:319-23.
- 127.** Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6.
- 128.** Kurtaran H, Karadağ A, Çatal F, et al. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Türk J Pediatr* 2004;46:354-6.
- 129.** Lascaris G. *Color atlas of oral disease.* 3rd ed. New York Thieme 2003;pp 216.

- 130.** Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med* 1985;79:65-72.
- 131.** Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, et al. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol* 1990;126: 940-4.
- 132.** Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964; 76:349-56.
- 133.** Cohen PR. Sweet's syndrome-a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;26:2:34.
- 134.** Wright DG, Dale DC, Fauci AS, et al. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:1-13.
- 135.** Ship JA, Ahvez EM, Doerr PA, et al Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2002;31:95-112.
- 136.** Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, et al. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1019-26.
- 137.** Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162:106-10.
- 138.** Matthews RW, Scully CM, Levers BG, et al. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:189-91.
- 139.** Edres MA, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997;182:144-6.
- 140.** Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996;23:778-81.
- 141.** Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978;7:376-82.
- 142.** Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
- 143.** Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992;126:185-8.
- 144.** Campisi G, Spadari F, Salvato A. Sucralfate in odontostomatology. Clinical experience. *Minerva Stomatol* (1997) 46:297-305.
- 145.** Rattan J, Schneider M, Arber N, et al. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994,236:341-3.
- 146.** Orfanos CE, Garbe C. *Therapie der Hautkrankheiten*. 2.Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer 2002; pp 578-90.
- 147.** Ussher M, West R, Steptoe A, et al Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control* 2003; 12:86-8.
- 148.** Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, et al. Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2007; 127:81-9.

- 149.** Fridh G, Koch G. Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. *Swed Dent J* 1999;23:49-57.
- 150.** Howell RM, Cohen DM, Powell GL, et al. The use of low energy laser therapy to treat aphthous ulcers. *Ann Dent* 1988;47:16-8.
- 151.** Brice SL. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:14-20.
- 152.** Katz J, Langevitz P, Shemer J, et al. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:459-461.
- 153.** Fontes V, Machet L, Huttenberger B, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1365-9.
- 154.** Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 2007;143:463-70.
- 155.** Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, et al. Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87:564-7.
- 156.** Sun A, Chia JS, Chang YF, et al. Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2003;32:206-14.
- 157.** Karamızrak G, Tomruk E. Rekürren aftosisli on olguda levamisol tedavisi ile aldığımız sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş* 1980;14:15-8.
- 158.** Grinspan D, Blanco GF, Agüero S. Treatment of aphthae with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:1060-3.
- 159.** Hamuryudan V, özyazgan Y, Hızlı N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-74.
- 160.** Everekliöglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
- 161.** Zouboulis CC. Extended venous thrombosis in Adamantiades-Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 2004;14:268-71.
- 162.** Kötter I, Günaydın I, Zierhut M, et al. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-35.
- 163.** Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004;63:744-5.
- 164.** Melikoğlu M, Fresko I, Mat C, et al Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005;32:98-105.
- 165.** Mccullough JM, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices. *J Oral Pathol Med* 2007; 36:615–20.
- 166.** Kayhan KB, Ünür M. Sigara içmeyen bireylerde rekürren aftöz stomatitlerin etyolojisi İÜ diş hekimliği fakültesioral cerrahi derneği 7. Ve Gnatoloji derneklerinin 8. Kongresinde serbest bildiri.

- 167.** Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages and nicotine. *Lancet* 2003;361:1069-70.
- 168.** Didem Arslan Taş, Tolga Yakar, Hakan Sakallı et al. Impact of helicobacter pylori on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42:89–94.
- 169.** Yağcı M. Siklik Nötropeni. *O.M.Ü TIP Dergisi* 2000;17,3:204-9
- 170.** Challacombe SJ, Barkhan P, Lehner T. Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977a;5:37-48.
- 171.** Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, et al. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol* 1983;12:290-9.
- 172.** Hutcheon AW, Wray D, Dagg IH. Clinical and haematological screening in recurrent aphthae. *Postgrad Med J* 1978; 54:779-83.
- 173.** Tyldesley WR. Stomatitis and recurrent oral ulceration: is a full blood screen necessary? *Br J Oral Surg* 1983;21:27-30.
- 174.** Rogers RS 3rd, Hutton KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol* 1986;27:98-103.
- 175.** Çoban E, Timurağaoğlu A, Meriç M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol* 2003; 110:25-8.
- 176.** Kılınç M, Yüreğir GT, Ekerbiçer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. *Eur J Haematol* 2002;69:280-3.
- 177.** Olson JA, Feinberg I, Silverman SJr et al. Serum vitamin B12 folat and iron levels in recurrent aftöz ülseration. *oral surg oral md oral pathol* 1982;54(7):517-20.
- 178.** Pişkin S, Sayan C, Durukan N, et al. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:66-7.
- 179.** Volkov I, Rudoy I, Freud T, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009;22:9-16.
- 180.** Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39:420–3.

EKLER

Form3

TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİTLER

ANAMNEZ

AD SOYAD.

YAŞI:

ADRESİ:

ŞİKAYETİ:

HİKAYESİ:

TEKRARLAYAN AFTÖZ STOMATİTİ VARMI?:

NE KADAR SIKLIKTA GÖRÜLÜYOR?:

AFTÖZ LEZYONUN BOYUTU(<1CM/>1CM)

HEP AYNI YERDEMİ YOKSA AĞIZ İÇİNDE FARKLI YERLERDE Mİ ÇIKIYOR?

AĞIZ HİJYENİ NASIL?

MEKANİK TRAVMA ÖYKÜSÜ VARMI?:(AFTİN GELİŞTİĞİ BÖLGEDE MATAL APARAT,DİŞLERDE DOLGU VEYA YAPI BOZUKLUĞU VAR MI?)

BESLENME PROBLEMİ VAR MI?(SEBZE, MEYVE YEMEME)

GIDA ALERJİSİ VAR MI?

ÇÜRÜK DİŞ?

OTOİMMÜN HASTALIK ÖYKÜSÜ?:

MALİGN HASTALIK ÖYKÜSÜ?

SİGARA KULLANIYORMU?

MİDE ŞİKAYETİ VAR MI(AĞRI, DİSPEPSİ)

ÖZELLİKLE ORATAYA ÇIKTIĞI DÖNEMLER VARMI(MENSTURASYON)

MUAYENESİ:

YÜZÜNDE MALAR RAŞ YADA SİSTEMİK HASTALIĞI DÜŞÜNDÜRE N BULGU?

AĞIZDA HERPETİK LEZYON?

SİSTEM MUAYENESİNDE PATOLOJİK BULGU?

GENİTAL BÖLGEDE AFTÖZ LEZYON VEYA ÜVEİT BULGUSU?

ANEMİ BULGULARI

KAŞIK TIRNAK, CİLTTE SOLUKLUK, NÖROLOJİK BULGU.

LABORATUAR:

HMG: WBC: HB: ANS: ALS: MCV: PLT:

RUTİN:

VİT B12: VİTA: VİTE: FOLİK ASİT: FE: CMV IgM:

HELİKOBAKTER IgA: HELİKOBAKTER IgG: HERPES SİMPLEX IgM:

PATERJİ TESTİ

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü'nde; uzmanlık eğitimim süresince, tezimin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sara Şebnem KILIÇ'a klinik bilgi ve tecrübelerinden her zaman yararlandığım ve yetişmemde emek harcayan, yardım ve desteklerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Betül Berrin SEVİNİR'e ve anabilim dalımızdaki tüm sayın hocalarıma, tüm asistan arkadaşlarıma, bilgilerini, tecrübelerini aktaran yan dal uzmanlarımıza, tüm pediatri kliniklerinde özveri ile çalışan tüm sağlık çalışanlarımıza ve personelimize, beni var eden, büyüten, yetiştiren, sevgi ve desteklerini bir an olsun eksik etmeyen annem ve kardeşlerime ve son olarak hayatımı paylaşan, sevgisiyle her an yanımda olan, tezimin her aşamasında bana destek olan ve anlayış gösteren sevgili eşim Behzat ve hayatımıza anlam ve mutluluk katan sevgili kızım Zeynep'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gülcan Üner

ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Balıkesir’de doğdum. İlkokulu Balıkesir Kuvayı Milliye İlkokulunda, orta öğrenimimi Balıkesir Karesi Ortaokulunda ve lise öğrenimimi Balıkesir Lisesi(Yabancı Dil Ağırlıklı)’nde tamamladım. 2000 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesini kazandım. 2006 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladım ve Batman Sason Merkez Sağlık ocağına mecburi hizmet yükümlüsü olarak atandım 1 yıllık mecburi hizmetimi tamamladıktan sonra istifa ettim. Nisan 2008 de Sakarya İli Sapanca 112 acil noktasına açıktan atama ile atandım. Nisan 2008 Tıpta uzmanlık sınavında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığını kazandım. Kasım 2008’de uzmalık eğitimine başladım.