T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARIN TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÜMRAN ÖNER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şevki Özdemir

ERZURUM 2018

(Bu tez Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU- 2018- 6512 proje numarası ile desteklenmiştir.)

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 05.09.2018 tarih ve 42190979-204.01.02- E. 1800252047 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş. Gör. Dr. Ümran Öner'in **"Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaların Tükürük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi "** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 10.09.2018 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof. Dr. Şevki Özdemir
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Akın Aktaş
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Handan Bilen
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 08.05.2017 tarih ve 42190979-000-E.1700135719 sayılı yazısı ile "Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaların Tükrük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi" adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ümran ÖNER tarafından çalışması uygun görülmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda görüşülmüş ve 09.06.2017 tarih ve 115 sayılı oturumunun 35 sayılı kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür. Çalışma Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 24.05.2017 tarih ve 2 sayılı oturumunun 11 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **I**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **V**
KISALTMALAR ..... **VI**
TEŞEKKÜR ..... **VIII**
ÖZET ..... **IX**
ABSTRACT ..... **X**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Rekürren Aftöz Stomatit 4
2.1.1. Tanım 4
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etyopatogenez 4
2.1.3.1. Genetik Faktörler 5
2.1.3.2. Travma 5
2.1.2.3. İmmunolojik Bozukluklar 6
2.2.3.4. Mikrobiyal Faktörler 6
2.1.3.5. Hormonal Değişiklikler 7
2.1.3.6. İlaçlar 7
2.1.3.6. Sigara 8
2.1.3.8. Hematolojik ve Nutrisyonel Eksiklikler 8
2.1.3.9. Gıdalar Ve Kimyasal Maruziyet 9
2.1.3.10. Stres 9
2.1.4. Klinik Özellikleri 9
2.1.5. Tanı 12
2.1.6. Ayırıcı Tanı 13
2.1.6.1. Behçet Hastalığı 16
2.1.6.2. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit 17
2.1.6.3. Çölyak Hastalığı 17
2.1.6.4.Sistemik Lupus Eritematozus 17
2.1.6.5. PFAPA (Periyodik ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit) 18

2.1.6.6. Siklik Nötropeni 19
2.1.6.7. Reiter Sendromu 19
2.1.6.8. MAGIC Sendromu (Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome) 19
2.1.6.9. Sweet Sendromu 19
2.1.6.10. HIV Enfeksiyonu 20
2.1.6.11. Eozinofilik Oral Ülser 20
2.1.7. Tedavi 20
2.1.7.1. Topikal Tedavi 21
2.1.7.1.Topikal Antimikrobiyaller 23
2.1.7.1.2. Topikal Analjezikler ve Lokal Anestezikler 23
2.1.7.1.3. Topikal Kortikosteroidler 24
2.1.7.1.4.Sukralfat 24
2.1.7.2. Sistemik Tedaviler 24
2.1.7.2.1.Kolşisin 26
2.1.7.2.2. Pentoksifilin 26
2.1.7.2.3. Dapson 26
2.1.7.2.4. Klofazimin 27
2.1.7.2.5. Kortikosteroidler 27
2.1.7.2.6. Levamizol 27
2.1.7.2.7. Talidomid 28
2.1.7.2.8. İnterferon – alfa (IFN – α) 28
2.1.7.2.9.Azatiopürin 28
2.1.7.2.10. Metotreksat 28
2.1.7.2.11. Siklosporin A 29
2.1.7.2.12. TNF- alfa Antagonisti İlaçlar 29
2.2. Ağır Metaller 30
2.2.1. Mangan (Mn) 30

2.2.2. Bakır (Cu) 30
2.2.3. Cıva (Hg).....31
2.2.4. Kadmiyum (Cd) 32
2.2.5. Kurşun (Pb) 33

3. GEREÇ ve YÖNTEM.....35
3.1. Hasta seçimi 35
3.2. Hasta Değerlendirme..... 35
3.3 Tükürük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Çalışılması 36
3.4. ICP-MS (Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometer) 36
3.5. İstatistiksel Analiz..... 37

4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....53
KAYNAKLAR 54
EKLER.....65

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. RAS Klinik Sınıflandırılması 10
Tablo 2. Akut ve Kronik Oral Ülserlerin Ayırıcı Tanısı 14
Tablo 3. The İnternational Criteria for Behcet's Disease (ICBD) 16
Tablo 4. SLICC Kriterleri 18
Tablo 5. Topikal tedavi yöntemleri 22
Tablo 6. Sistemik farmakolojik tedaviler 25
Tablo 7. Hasta grubunda ölçülen ağır metal düzeyleri 39
Tablo 8. Kontrol grubuda ölçülen ağır metal düzeyleri 42
Tablo 9. Grupların demografik verileri ve biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması 44
Tablo 10. Hastaların ağır metal oranları ile çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması 45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil. 1. Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri [11] 3
Şekil.2. Minor aft [84] 11
Şekil. 3. Major aft [84] 11
Şekil. 4. Herpetiform Aft [84] 12

KISALTMALAR

RAS: Rekürren Aftöz Stomatit

TNF: Tumor Necrosis Factor

IL: İnterlökin

MHC: Major Histocompatibility Complex

HLA: Human Leucocyte Antigen

PCR: Polimeriz Chain Reaction

Gpx: Glutatiyon Peroksidaz

Cu: Bakır

Hg: Civa

Pb: Kurşun

Cd: Kadmiyum

Mn: Mangan

Ppm: Parts Per Million

Co: Kobalt

Cr: Krom

Fe: Demir

Ni: Nikel

As: Arsenik

Zn: Çinko

Ag: Gümüş

HSV: Herpes Simpleks Virus

EBV: Ebstein Bar Virus

CMV: Cito-Megalo Virus

HHV: Human Herpes Virus

Ig G: İmmunoglobulin G

Ig A: İmmunoglobulin A

H pylori: Helicobacter Pylori

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay

ACEI: Anjıyotensin Converting Enzyme Inhibitor

NSAİİ: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

EM: Eritema Multiforma

SJS: Steven –Johnson Syndrome

HIV: Human Immundeficiency Virus

GPx: Glutation peroksidaz

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Şevki Özdemir'e, Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Dr. Öğr. Üy. Handan Bilen, Dr. Öğr. Üy. Mehmet Melikoğlu, Dr. Öğr. Üy. Erdal Pala'ya…

Yetişmemde en büyük pay sahibi olan varlık sebebim aileme…

Uzakta olsalar da sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim dostlarıma…

Yalnızca tezim sırasında değil her zaman güler yüzü, sevgisi ve desteğini yanımda hissettiğim ve varlığından güç aldığım sevgili eşim Dr. Fatih Bey'e ve sevgisiyle her daim motive olduğum biricik oğlum Alper Yusuf'a teşekkür ederim.

Dr. Ümran ÖNER

ÖZET

Rekürren Aftöz Stomatit (RAS); tekrar eden ağrılı ülserlerle seyreden ağız mukozasının en sık görülen hastalığıdır. RAS'ın ülserin çapı, iyileşme süresi ve skar bırakıp bırakmamasına göre major, minor ve herpetiform olmak üzere 3 formu vardır. Etyolojisi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma, 'Tükürük bezlerinde veya oral mukozada biriken ağır metaller RAS'ın etyopatogenezinde rol alabilir mi?' sorusuna cevap bulmak amacıyla yapılmış prospektif, karşılaştırmalı ve kontrollü bir klinik bir araştırmadır.

Çalışmamızın amacı RAS hastalarının tükürük örneklerinde ağır metal düzeylerini tespit edip, kontrol grubu ile karşılaştırarak tükürükte ağır metal birikiminin hastalığın etyolojisindeki rolünü araştırmaktır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniğine tekrarlayan aft şikâyetiyle başvuran hastalar değerlendirilerek idiopatik Rekürren Aftöz Stomatit tanısı konulan 75 hasta değerlendirmeye alındı. 74 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarının tükürük örneklerinde ağır metal düzeyleri tespit edildi.

Hasta grubunda Pb, Cd, Hg ve Cu düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek sonuçlanmıştır. Mn düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık izlenmedi.

Elde ettiğimiz sonuçların, tükürük bezlerinde veya oral mukozada biriken ağır metallerin RAS'ın etyopatogenezinde rol oynayabileceği hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Rekürren aftöz Stomatit, Cıva, Kurşun, Kadmiyum, Bakır

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis (RAS); is the most common disease of the oral mucosa with recurrent painful ulcers. There are 3 forms of RAS and they are major, minor and herpetiform according to ulcer diameter, duration of healing and scarring. The etiology has not yet been clarified. This is a prospective, comparative, and controlled clinical study to answer the question "Can heavy metals accumulate in salivary glands or oral mucosa can play a role in the etiopathogenesis of RAS?"

The aim of our study is to detect the heavy metal levels in the saliva samples of RAS patients and to compare the heavy metal levels with the control group to investigate the role of heavy metal accumulation in the etiology of the disease.

75 patients who were diagnosed as idiopathic Recurrent Aphtous Stomatitis were evaluated by evaluating patients who applied to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Dermatology Polyclinic with recurrent aphthous complaints. A control group of 74 healthy volunteers was formed. Heavy metal levels in saliva samples of patient and control groups were determined.

Pb, Cd, Hg and Cu levels in the patient group were significantly higher than the control group. There was no significant difference between the levels of Mn.

We believe that the results we obtained support the hypothesis that heavy metals accumulating in the salivary glands or oral mucosa may play a role in the etiopathogenesis of RAS.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, Mercury, Lead, Cadmium, Copper, Manganese

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürren Aftöz Stomatit (RAS); tekrar eden ağrılı ülserlerle seyreden ağız mukozasının en sık rastlanılan hastalığıdır. RAS genel olarak; minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfta incelenebilir.

Etiyolojisi henüz net olarak tanımlanamamış olan RAS için; genetik, travma, malnutrisyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, immün yetmezlik yapan durumlar, endokrinolojik bozukluklar ve stres suçlanan faktörlerdendir. RAS hastalarının kan örneklerinde HLA DRB ve DQB, IL 12, IL 1- beta, CD 40, enzimatik antioksidan seviyeleri, tükürük örneklerinde ise total antioksidan seviyeleri, Helikobacter pylori (H. Pylori) varlığı ve oral mikrobiyomdaki değişiklikleri Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemi ile göstermeye yönelik çalışmalar gibi geniş kapsamlı etyolojik araştırmalar mevcuttur. [1 2 3, 4 5 6, 7 8 9]

Son yıllarda tükürüğün tanısal olarak kullanımı artmış ve RAS'lı hastalarda tükürük örnekleri alınarak çeşitli çalışmalar yapılmıştır. RAS'lı hastaların tükürük örneklerinde total antioksidan kapasitesi, ürik asit seviyesi ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktivitesi tespit edilmiş ve bu parametrelerin RAS ile herhangi bir ilişkileri olup olmadığı araştırılmıştır. [10]

Son yüzyılda sanayileşme ve kentleşmenin hızla artmasının bir sonucu olarak biyolojik ortamların ve besin kaynaklarının kirliliği artmıştır. Kirlilik biyolojik, kimyasal, nükleer olabilir. Ağır metallerde bu kimyasal kirlenmelerin bir bölümünü teşkil eder. Bu metallerin daha yaygın kullanımı onlara maruziyeti daha sık görülen bir problem haline getirmiştir. Ağır metaller insan vücuduna sindirim, solunum ve deri yolu ile alınabilir. Çoğunlukla vücudun boşaltım yolları (böbrek, karaciğer, barsak, akciğer, deri gibi) ile atılamazlar. Dolayısıyla atılamayan bu zararlı ağır metallerin büyük bir kısmı insan vücudunda birikirler.

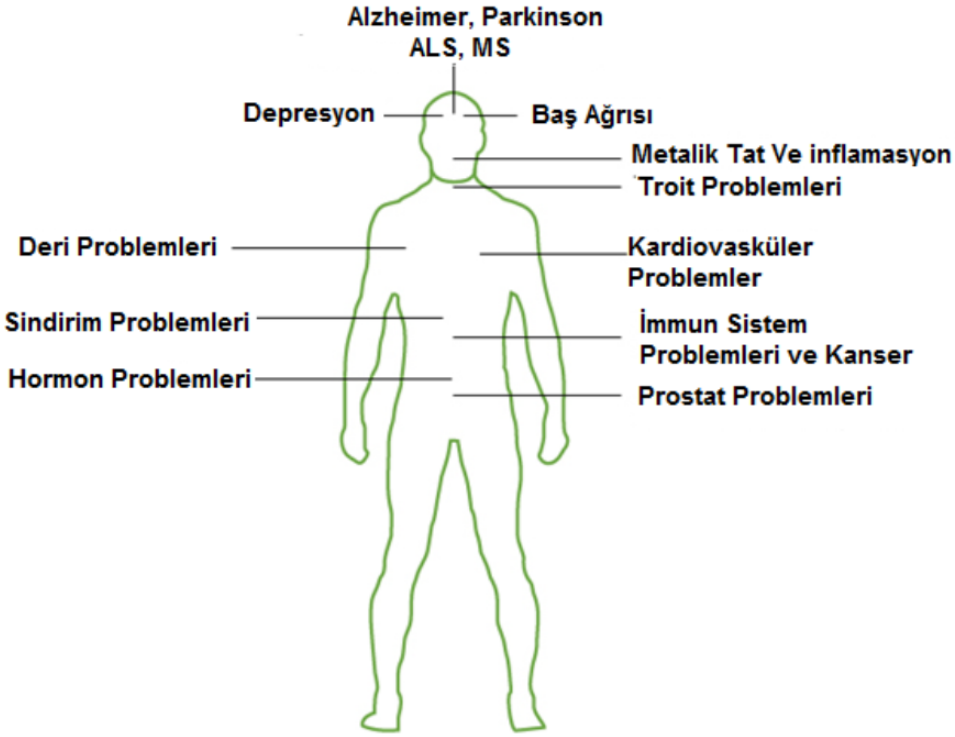
Gerçekte ağır metal terimi yoğunluğu 5g/cm3'den daha büyük olan metaller için kullanılır. Tıpta ise ağır metal terimi, metallerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın organizma için toksik özellik taşıyan metaller için kullanılır. [11] Ağır metallere 60'tan fazla element örnek verilebilirse de en çok tanınan ve en sık rastalanan; Mangan (Mn), Civa (Hg), Kurşun (Pb), Kobalt (Co), Kadmiyum (Cd),

Bakır (Cu), Krom (Cr), Demir (Fe), Nikel (Ni), Arsenik (As), Çinko (Zn) ve Gümüş (Ag) elementleridir. [12] [13] [11] [14] Fe, Zn, Cu, Se ve Ni gibi bazı ağır metallerin organizmada belirli bir konsantrasyonda bulunması gereklidir ve belli bir konsantrasyondan sonra toksik etkileri ortaya çıkar. Cd, Hg ve Pb gibi bazı ağır metallerin ise başlangıç konsantrasyonlarından itibaren toksik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Özellikle Cd ve Hg 0,001-0,1 ppm gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda bile toksik etki gösterebilir. [15]

İnsan vücudunda tüm organlar ağır metal birikiminden etkilenir. Organizmadaki toksik etkileri genellikle hücre içi metabolik süreçleri bozmalarıyla ortaya çıkar. Bu bozukluklar; DNA hasarı, oksidatif stresin artışına bağlı olarak oksidatif protein yıkımı, mitokondri hasarı ve apopitozisin indüklenmesidir.[16]

Cu, Pb, Hg, Cd ve Mn en fazla toksik etki gösteren ağır metallerdendir. Saç, gingiva, kemik, anne sütü, servikal mukus, seminal plazma gibi birçok dokuda ağır metal birikimi gösterilmiştir. Bu ağır metallerin birikiminin insan sağlığı üzerine olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur [17] [18] [19]

Bu çalışma ile RAS'lı hastaların tükürük örneklerinde Cu, Pb, Hg, Cd ve Mn düzeyleri tespit edilerek tükürükte ağır metal düzeyinin hastalığın etyopatogenezindeki rolü araştırılacaktır.



Şekil. 1. Ağır Metal Toksisitesinin İnsan Sağlığına Etkileri [11]

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rekürren Aftöz Stomatit

2.1.1. Tanım

Yunanca aphthi kelimesinden gelen bir sözcük olan ‘aft’, ilk defa Hipokrat (MÖ 460-370) tarafından oral ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır. Yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamına gelmektedir. [20] [21] Oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır. [22] Lezyonlar, keskin sınırlı, eritematöz halo ile çevrili, gri ya da sarı bir zemini olan, yuvarlak veya oval şekilli, tek veya multipl sayıda ağrılı ülserler ile karakterizedir ve genellikle ilk kez çocukluk çağı yada erişkinlikte ortaya çıkar. [23] Genellikle sağlıklı erişkinlerde ortaya çıksa da bazen sistemik hastalıkların bir bulgusu olabilir. [24] Şiddetine göre hastaların yeme, içme, konuşma gibi aktivitelerini engelleyerek yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Hastalığın toplumlara göre prevalansı değişkenlik göstermekte ve en düşük %5 en yüksek %60 olarak bildirilse de ortalama %20 olarak kabul edilmektedir. [25] [23]

Hastalık her yaştan insanı etkileyebilmesine rağmen, vakaların yaklaşık % 80'inde ülseratif epizodlar ilk olarak 30 yaşından önce ve özellikle de çocukluk döneminde ortaya çıkar. Genellikle yaş ilerledikçe şiddet ve sıklığı azalır. [26] [21] [27] [20]

İmmün yetmezlik, beslenme yetersizlikleri, malabsorbsiyon ve çölyak hastalığından etkilenen çocuklarda aftların daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yetişkinlerin aksine, sistemik hastalıktan etkilenen çocuklarda RAS’ın daha yaygın olduğu belirtilmiştir. [28]

Her iki cinsiyeti etkileyen hastalık, kadınlarda ve özellikle sosyoekonomik seviyesi yüksek olan gruplarda, sigara içmeyenlerde, asker ve öğrenci gibi stresli ortamlarda yaşayan bireylerde daha sık görülmektedir. [23] [29] [30] Hastaların yaklaşık %40’ında aile öyküsü mevcuttur. Siyah ırka göre beyaz ırkta 3 kat daha sık görüldüğü bilinmektedir. [31]

2.1.3. Etyopatogenez

RAS, etyolojisi henüz tam olarak çözülememiştir ancak genetik faktörlere ek olarak emosyonel stres, mikrobiyal ajanlar, travma, diyet, hormonal değişiklikler,

ilaçlar, immünolojik faktörler, atopi, nütrisyonel ve hematolojik bozukluklar predispozan durumlar olarak suçlanmaktadır. [22] Çoğunlukla sağlıklı kişilerde ortaya çıkar. Hastalığın patogenezinde T hücre aracılı immün yanıtın baskın rol oynadığı, bu yanıtın keratinosit ile ilişkili bir antijenik uyaranın tetiklemesi sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Tetikleyici muhtemel antijenler ise; ilaçlar, gıda ve gıda katkı maddeleri, bakteriler olarak sayılabilir. [21] [32]

2.1.3.1. Genetik Faktörler

RAS etyolojisinde genetik predispozisyon uzun yıllardır tartışılmaktadır. Hastaların % 40'tan fazlasında birinci derece yakınlarında aft hikâyesinin var olduğu saptanmıştır. [33] [34]

Ailede RAS hikâyesi olan hastalarda, öyküsü olmayanlara göre lezyonlar daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve semptomlar daha şiddetli olmaktadır. [35] [36]

Hastaların yaklaşık %40'ında aile öyküsü mevcuttur. Her iki ebeveynde RAS varsa çocukta ortaya çıkma ihtimali %90 iken, negatif aile hikâyesi durumunda ise oran %20'ye inmektedir.

Aile öyküsü varlığında aftların ortaya çıkış yaşı daha erken yaşlara inmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. RAS sıklığı monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur. [37] [38] [39]

2.1.3.2. Travma

Diş fırçalamak, dudak ısırma alışkanlığının olması, dental tedaviler ve sert besinler gibi lokal fiziksel travmalar bazı hastalarda oral aft oluşumunu tetiklemektedir. [40]

Travma, submukozal ekstraselüler matrikste viskozite artışı, ödem ve erken hücresel inflamasyon aracılığıyla ülserlere neden olur. Travmaya daha çok duyarlı nonkeratinize bölgelerde lezyonları tetikler.[41]

2.1.2.3. İmmunolojik Bozukluklar

RAS patogenezinde T hücre aracılı immünitenin ve immün medyatörlerden TNF-α'nın baskın rol oynadığı düşünülmektedir. TNF; makrofajlar, T lenfositler, monositler ve keratinositlerden salınır ve proinflamatuar bir sitokindir. IL-1, IL-6, IL-8 indüksiyonu, nükleer faktör kappa B aktivasyonu ve endotel hücreleri tarafından üretilen adezyon moleküllerinin arttırılması ile inflamasyonu tetikler.[42]

Ülsere lezyonlarda, IL-1, IL6 ve IL-8 gibi proenflamatuar sitokinler artmış, antiinflamatuar bir sitokin olan IL-10 düzeyi ise azalmıştır. [43] Ayrıca TNF-alfanın, sınıf I majör doku uygunluk kompleksi (MHC-I) antijenlerinin ekspresyonunu uyararak immünregülasyonda rol aldığı da bilinmektedir. Aftöz lezyonlarda MHC sınıf I ve sınıf II antijenlerinin ekspresyonunun artmış olduğu ve ülserin iyileştikten sonra MHC antijenlerinin azaldığı hatta kalmadığı saptanmıştır. MHC ekspresyonun arttığı bu hücrelerin sitotoksik T lenfositlerin hedefi haline geldiği ve doku hasarına sebep olduğu düşünülmektedir. [39 44 45]

Ek olarak antikor bağımlı hücresel immünite ve immünkompleks oluşumu ile B lenfosit aracılı immün mekanizmaların da RAS patogenezinde rol oynayabileceği de düşünülmektedir. [23 37]

2.2.3.4. Mikrobiyal Faktörler

RAS, etyolojisinde mikrobiyal faktörlerden üzerinde en çok araştırma yapılan iki konu hastalığın oral mikrobiyom ve *H. pylori* ile ilişkisidir.

Oral mukoza, bakteriler, virüsler, mantarlar ve protozoonlar dahil vücudumuzun en çeşitli mikrobiyomlarından birisidir. [46] Bunlar arasında bakteriler üstün mikroorganizmalardır ve Bacteroides, Chloroflexi, Tenericutes, Firmicutes, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes ve Fusobacteria bazı adlandırılmış bakteri filumlarıdır. [47]

Bir çalışmada, RAS'a kesin neden olan bir patojen gösterilememesine rağmen oral mikrobiyomun bozulmasının hastalığı başlatıcı bir rol oynadığı belirtilmiştir. Bu hastalarda oral mukozada artmış Bacteriodales türleri tespit edilmiştir. [6 48]

RAS'lı hastalarda oral hijyenin önemine literatürde de dikkat çekilmiştir. [49] Oral hijyenin bozuk olması ve periodontite bağlı bakteriyel plak gelişimi doğal immün sistemi aktive ederek sistemik bir immun yanıt oluşturur. Oluşan immun yanıtın,

RAS'a genetik yatkınlığı olan bireylerde inflamatuar reaksiyonları tetikleyerek bir risk faktörü olabileceği de bildirilmiştir. Sonuç olarak, kötü oral hijyene bağlı enfeksiyon odaklarının gelişmesinin periodontal enfeksiyonları tetikleyebileceği ve bu enfeksiyonların da ülserlerin gelişmesine predispozisyon yaratabileceği öne sürülmüştür. [50] [51] [52]

H. Pylori özellikle duodenum ve gastrik mukozada ülserin sık rastlanan bir nedenidir ve RAS'ta da etken olabileceği konusunda çelişkili sonuçları olan birçok çalışma yapılmıştır.

RAS etyolojisinde, viral enfeksiyonlar da uzun zamandır tartışılan bir konudur. Human Herpes Virus (HHV) ailesinin, etyolojide ve patogenezde üzerinde en çok çalışılan ve etkili olduğu düşünülen virüs ailesidir. [53] Sonuç olarak, etyolojide enfeksiyöz etkenlerin etkisi kesin olmamakla birlikte daha çok bakteriyel nedenler üzerinde durulmuş ve viral nedenler daha uzak etkenler arasında yer almıştır.

2.1.3.5. Hormonal Değişiklikler

RAS'ın menstrüasyon, menopoz ve gebelik ile ilişkisi arasında yapılmış sonuçları çelişkili olan birçok çalışma mevcuttur. Kadınlarda erkeklere oranla RAS'ın daha sık görülmesinin östrojenin etkisi ile B lenfositlerinden antikor üretiminin; dolayısıyla artmış humoral immün cevabın ve otoimmün hastalıkların uyarılmasının bu sıklığı açıklayabileceği belirtilmiştir. Kadın hastaların yaklaşık %10'unda menstruasyon öncesi alevlenme görülmesinin hormonal hipotezi destekleyebileceği öne sürülmüştür. [54] [55] [56]

2.1.3.6. İlaçlar

Son yıllarda sistemik ilaçların RAS etyolojisindeki rolünü destekleyen ve ilaca bağlı gelişen olgular bildirilmiştir. [57] [58] [59]

Literatürde kardiyak bir ilaç olan nikorandile bağlı çok sayıda olgu bulunmaktadır ve nikorandile bağlı oral ülserasyonların sıklığı %5 olarak tahmin edilmektedir. İlaca bağlı oluşan aftlar daha çok dil ve yanakta yerleşmektedir. [60] Hastanın özgeçmişinde aft öyküsünün olması bu advers etkinin ortaya çıkışını kolaylaştırmaktadır. [61]

Literatürde beta blokerler, analjezik opioidler ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ) başta olmak üzere ACE inhibitörleri, antibiyotikler, antiepileptikler,

antikoagülanlar, asetil salisilik asit, altın, sodyum tiomalat, interferon ve immünsüpresifler ile ilişkili olgu bildirileri mevcuttur. [58] [62] [63, 64] Özellikle NSAİ'ların kronik olarak aralıklı kullanılması RAS oluşumunu tetikleyebilir. [59]

Sonuç olarak sistemik ilaçların aralıklı veya uzun süreli kullanımı RAS lezyonlarını tetikleyebilir ve hastaları değerlendirirken sorumlu ilaçların kesilmesi tedavide fayda sağlayabilir.

2.1.3.6. Sigara

Sigara ve dumansız tütün kullanımı diğer predispozan faktörlerin aksine RAS oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Sigara kullanan bireylerde RAS'ın daha düşük oranda görüldüğü, sigarayı bırakan hastalarda ve nikotin bağımlılığı fazla olan bireylerde ise RAS lezyonlarının daha fazla ortaya çıktığı saptanmıştır. [65] [66]

Sigaranın oral mukozada sebep olduğu keratinizasyon artışının travmalara veya mikrobiyal etkenlere karşı kimyasal ve mekanik bir bariyer oluşturması ile RAS'a karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir. [67] Ayrıca nikotinin, nikotinik asetilkolin reseptörlerini aktifleyerek yara iyileşmesini ve anjiogenezi arttırması da günümüzde kabul gören diğer bir mekanizmadır. [68]

2.1.3.8. Hematolojik ve Nutrisyonel Eksiklikler

RAS etyolojisinde serum demir, ferritin, çinko, folat, B1, B2, B6 ve B12 vitamin eksikliği konusunda sonuçları birbiri ile çelişen birçok çalışma bulunmaktadır. Genel görüş bu eksikliklerin etyolojide bir rolü olduğu yönündedir. [69] [70] [71] Klinik olarak hematolojik bir semptom gözlenmediği halde yapılan tetkiklerde bu hastaların %20'sinde hematolojik bir eksiklik olduğu ve en sık eksikliğin %37 oranla demir eksikliği olduğu bulunmuştur. [39]

RAS ve çinko eksikliği arasında bir ilişki gösterilememiştir fakat çinko sülfat replasmanı ile RAS'da düzelme olabilmektedir. RAS hastalarının diyetle düşük kalsiyum, demir, C vitamini ve B vitamini almalarının kollajen sentezini ve epitelin keratinizasyonunu etkileyerek etyolojide rol oynayabileceği de belirtilmiştir. C vitamini ve kalsiyum eksikliği; B1 vitamini eksikliği ile birlikte olabileceğinden, RAS'lı hastaların nutrisyonel eksiklikler açısından detaylı incelenmesi önerilmiştir. [72] [73]

2.1.3.9. Gıdalar Ve Kimyasal Maruziyet

Asidik, sert, tuzlu ve baharatlı gıdalar, turunçgil, çikolata, tahıllar, peynir, çilek, domates, gazlı içecekler ve alkol lezyonların iyileşme süresini uzatabileceği ve yeni aft oluşumunu tetikleyebileceği için hastaların bu gıdalardan uzak durmaları tavsiye edilmiştir. [74] [75]

Sodium Lauryl Sulfate (SLS) içeren diş macunlarının oral mukozada müsin tabakasını erode ederek alttaki epitel ile temas etmesi sonucu ülsere lezyonlara yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. SLS içeren diş macunlarının kullanılmaması hastalara önerilebilir. [76]

2.1.3.10. Stres

RAS ile depresyon, anksiyete ve psikolojik stres arasında yüksek bir korelasyon mevcuttur. [77] Bazı çalışmalarda stresin RAS oluşumunda en etkili faktör olduğu ve RAS hastalarında yüksek anksiyete düzeyi ile tükrük kortizol miktarının normalden daha fazla olduğu bildirilmiştir [78] [79] Öğrencilerde sınav döneminde günlük yaşamlarına kıyasla aftöz lezyonların arttığı gösterilmiştir. [79]

Stres ve RAS arasındaki ilişkinin kesin sebebi bilinmemektedir. Strese bağlı dudak ve yanak ısırma gibi bazı alışkanlıkların oral mukozada tekrarlayan travmalara bağlı ülserasyonu tetikleyebileceği de öne sürülmüştür.

2.1.4. Klinik Özellikleri

Keskin sınırlı, eritematöz halo ile çevrili, gri ya da sarı bir zemini olan, yuvarlak veya oval şekilli, tek veya multipl sayıda ülserler ile karakterizedir. [23] Sıklıkla yanak gibi nonkeratinize ve hareketli mukozada ortaya çıkarlar [80] Lezyonlar ağrılıdır yeme ve konuşma güçlüğüne neden olarak hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir. Genellikle ülserler ortaya çıkmadan önce hastalar yanma, karıncalanma ve kaşınma gibi prodromal semptomlardan yakınırlar.

RAS'in ülserin çapı, iyileşme süresi ve skar bırakıp bırakmamasına göre major, minor ve herpetiform olmak üzere 3 formu vardır. [74] [81] Ayrıca basit ve kompleks aftozis olarak diğer bir sınıflaması da mevcuttur. Kompleks aftöziste, aralıksız tarzda tekrarlayan yada aynı anda üç veya daha fazla geniş, ağrılı ve derin ülserler ile karakterize şiddetli ve komplike bir klinik tablo oluşur. [82]

Tablo 1. RAS Klinik Sınıflandırılması[83]

	Minör RAS	**Majör RAS**	**Herpetiform RAS**
Sıklık	%80	%10	%10
Cinsiyet eğilimi	K=E	K=E	K>E
Başlama yaşı	10-19	10-19	20-29
Morfoloji	Eritematöz halo ile çevrili, gri ya da sarı bir zemini olan yuvarlak ve oval ülserler	Eritematöz halo ile çevrili, gri ya da sarı bir zemini olan yuvarlak ve oval ülserler	Birbiri ile birleşme eğiliminde, düzensiz sınırlı küçük derin ülserler
Yerleşim	Dudak, yanak, dil ve ağız tabanı	Dudak, yumuşak damak ve farinks	Dudak, yanak, dil, jinjiva ve ağız tabanı
Ülser sayısı	1-5	1-10	10-100
Ülser çapı	<10 mm	>10 mm	2-3 mm
Prognozu	4-14 gün içerisinde geriler.	6 haftadan uzun sürebilir.	30 günden kısa sürer. Genellikle 7-10 gün içerisinde geriler.
Skar	Yok	Var	Yok



Şekil.2. Minor aft [84]



Şekil. 3. Major aft [84]



Şekil. 4. Herpetiform Aft [84]

2.1.5. Tanı

RAS tanısı öykü ve klinik özellikler ile konulmaktadır. Spesifik bir tanısal testi bulunmamaktadır. Reküren oral aftların görüldüğü Behçet hastalığı, Crohn Hastalığı ve Sistemik Lupus Eritematoz gibi sistemik hastalıkların dışlanması gerekmektedir. [85]

Hastanın öyküsü alınırken, lezyonların klinik özellikleri, aft dışı diğer şikâyetlerin varlığı, geçmiş tıbbi hikâyesi, sistemik ilaç kullanımı, alerji öyküsü, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Ülserlerin başlangıç yaşı, süresi, şiddeti, sayısı, yerleşim yeri, iyileşme süresi, tekrarlama paterni, lezyonları artıran ve azaltan faktörler, daha önce kullanılan medikal tedavilere yanıtı sorgulanmalıdır.

RAS, yaklaşık %80 oranda 30 yaşından önce ortaya çıkar bu nedenle özellikle daha ileri yaşlarda aniden başlayan aftöz lezyonlarda sistemik bir neden mutlaka düşünülmelidir.

Histopatolojik bulgular karasteristiktir ancak patognomonik değildir. Epitel bütünlüğünün bozulduğu fibrinopürülan membran ile örtülü bir ülser, vaskülarite artışı ve bağ dokuda histiyosit, nötrofil ve lenfositlerden oluşan mikst bir inflamatuar infiltrat vardır. [85]

2.1.6. Ayırıcı Tanı

RAS, sistemik hastalıkların oral tutulumu, enfeksiyöz ülserler, immünolojik disfonksiyon ve malignitelerden ayırt edilmelidir. Sistemik hastalıklar aşağıda detaylı olarak ele alınacaktır. Antinükleer antikor, IgA ve IgG doku transglutaminaz antikorları, IgA endomisyal antikor, kolonoskopi, tzanck yayma, bakteriyel, viral ve fungal kültürler, histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler açısından doku biyopsisi ayırıcı tanıda kullanılabilecek testlerdir [86]

Ayırıcı tanıda düşünülmei gereken enfeksiyöz ülserler, herpes virüs, sifiliz, gonore, tüberküloz, coxackie virüs ve derin mantar enfeksiyonlarıdır. Klinik olarak RAS ile en çok karışabilen *Herpes simplex virüs (HSV*) enfeksiyonudur. HSV enfeksiyonları da genellikle rekürrendir ve RAS'in aksine daha çok gingiva ve sert damak gibi hareketsiz keratinize mukozada ortaya çıkar. İmmünsüpresif hastalarda atipik HSV enfeksiyonları ile karşılaşılabilir. Tzanck yayma ayırıcı tanıda kullanılabilecek pratik ve hızlı bir tanı metodudur[87]

Uzun süren ülserler var ise pemfigus vulgaris, lineer Ig A dermatozu ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklar, malignite ve sistemik vaskülit gibi hastalıklar açısından değerlendirme yapılmalıdır. [88] Otoimmün büllöz hastalıklarda biyopsi ile birlikte direkt immünfloresan alınması ayırıcı tanıda yararlıdır.

İlaç hikâyesi ve cilt lezyonları olan hastalarda; eritema multiforme, fiks ilaç erüpsiyonu ve ilacın indüklediği pemfigus gibi mukokutanöz hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Fiks ilaç erüpsiyonu, ilaç ilk kez alındığında 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkarken, tekrarlayan alımlarda 1-2 gün içinde ortaya çıkar. Lezyonlar dudaklar, yüz, eller, ayaklar ve genitalde ortaya çıkabilir. [89]

Eritema multiforme majör (EMM) ve Steven-Johnson Sendromu (SJS) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. EMM ve SJS özellikle trimetoprim sülfametoksazol başta olmak üzere antibiyotiklere, NSAİ'lara ve antiepileptiklere bağlı ortaya çıkabilir. Sistemik semptomlar ve kutanöz bulgular ile birlikte, değişik boyutlarda, düzensiz sınırlı çok sayıda oral ülserler ile karakterizedir. [90]

RAS ile başvuran hastalarda hematolojik eksiklikler açısından hemoglobin, demir, ferritin, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri, folat ve çinko düzeyleri incelenmelidir [20]

Tablo 2. Akut ve Kronik Oral Ülserlerin Ayırıcı Tanısı [83]

II - Otoimmun hastalıklar ➢ Behçet Hastalığı ➢ İnflamatuar barsak hastalıkları : Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit ➢ Çölyak Hastalığı ➢ Sistemik Lupus Eritematozus ➢ Liken Planus ➢ Wegener Granulamatozu
III - İlaç ile indüklenen aftöz ülserler ➢ Fix İlaç Erüpsiyonu ➢ Lineer Ig A Büllöz Dermatozu ➢ İlaçla indüklenen Büllöz Pemfigoid ➢ İlaçla indüklenen Pemfigus ➢ Stevens Johnson Sendromu – Toksik Epidermal Nekroliz
IV - Ateşin eşlik ettiği sendromlar ➢ PFAPA (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit) ➢ Siklik Nötropeni ➢ Sweet Sendromu ➢ Ailesel Akdeniz Ateşi ➢ Periyodik ateş ile birlikte Hiper İmmunglobulin D Sendromu (HIDS)
V- Vezikülobüllöz hastalıklar ➢ Pemfigus vulgaris ➢ Lineer Ig A Büllöz Dermatozu ➢ Epidermolizis Bülloza
VI - Travma ➢ Dental malzemeler ➢ Nekrotizan Sialometaplazi
VII - Hematolojik durumlar ➢ Anemi ➢ Nötropeni ➢ Hipereozinofilik Sendrom

VIII - Beslenme eksiklikleri ➢ Demir ➢ B1, B2, B6, B12 vitamini ➢ Folik asit ➢ Çinko
IX - Viral ➢ Herpes Simpleks (HSV) ➢ Coxackie A ➢ Herpes zoster (VZV) ➢ Sitomegalovirus (CMV) ➢ Epstein- Barr Virus (EBV) ➢ Human Immundeficiency Virus (HIV)
X - Bakteriyel ➢ Tüberküloz ➢ Sifiliz
XI - Fungal ➢ Coccidiodes immitis ➢ Cryptococcus neoformans ➢ Blastmyces dermatidis
XII - Diğer ➢ MAGIC Sendromu ➢ Hormonal değişiklikler ➢ Malignite ➢ Sigara içme

2.1.6.1. Behçet Hastalığı

Behçet Hastalığı, ilk kez 1937 yılında Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. [91] Etyolojisi ve patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Oral ve genital ülserler, kutanöz bulgular, artrit, oküler lezyonlar, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve gastrointestinal sistem tutulumu ile karakterize multisistemik, ataklarla seyreden kronik bir vaskülittir. Hastaların %80'inde ortaya çıkan oral aftlar majör bulgudur. Tanıda yardımcı olabilecek spesifik laboratuar bulgusu yoktur. Paterji testi pozitifliği tanı koymada yardımcıdır, fakat negatif olması hastalığı dışlamaz. Birçok araştırmacı çeşitli tanı kriterleri önermiştir. 27 ülkenin katılımı ile gerçekleştirilen en kapsamlı çalışmada; *The İnternational Criteria for Behçet's Disease (ICBD)* olarak adlandırılan daha spesifik ve sensitif bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. [92]

Tablo 3. The İnternational Criteria for Behcet's Disease (ICBD) [92]

Semptomlar	Puan
Oral aft	2
Genital aft	2
Oküler lezyon	2
Kutanöz bulgular	1
Nörolojik bulgular	1
Vasküler tutulum	1
Paterji testi pozitifliği	1
≥ 4 puan kriter pozitifliği = Behçet Hastalığı	
Paterji testi; pozitif olması durumunda tanıya gitmede yardımcı bir rol oynamaktadır. Yapılması tercihe bağlıdır.	

2.1.6.2. Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit

Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit, kronik, tekrarlayıcı, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış inflamatuar barsak hastalıklarıdır. Crohn hastalığında oral aftlar %20 oranında görülmektedir. Bu hastalıkla ilişkili aftlar, mandibular ve maksiller sulkus boyunca uzanan, kaldırım taşı görünümünde lineer erozyonlar şeklinde ortaya çıkar. Lezyonların %90'ında histopatoloji granulomatöz özelliktedir. [93] Hem Crohn hastalığı hem de Ülseratif kolitte oral ülserlerin hastalığın bir bulgusu olarak ya da hastalığa bağlı nutrisyonel eksikliklere sekonder gelişebildiği de düşünülmektedir.

2.1.6.3. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, gluten içeren gıdaların tüketilmesiyle ince barsak mukozasının bozulması sonucu ortaya çıkan malnütrisyonla karakterize otoimmun inflamatuar bir hastalıktır. Gluten enteropatisi olarak da adlandırılır. Çölyak hastalığının bazen ilk ve tek bulgusu tekrarlayan oral aftlar olabilir. Hastalıkla ilişkili ortaya çıkabilen oral ülserlerin patogenezi belirsizdir, hastalığın bir bulgusu olabileceği ya da demir, B12 ve folik asit gibi nutrisyonel eksikliklere sekonder gelişebileceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar tarafından RAS hastalarında Çölyak hastalığı prevalansının artmış olduğu ve oral aftların bu hastalarda Çölyak hastalığının erken bir işareti olabileceği bildirilmiştir. [93]

RAS hastalarında ilerleyen dönemlerde Çölyak hastalığının ortaya çıkma riski %5 olarak belirtilmiştir. Bu nedenle RAS ile başvuran hastalarda doku transglutaminaz ve antiendomisyal antikorların gastrointestinal şikayetler olduğu sürece takip edilmesini öneren yazarlar vardır. Fakat Sedghizadeh ve ark. yaptıkları bir çalışma ile, RAS'ın Çölyak hastalığının bir klinik bulgusu olduğu veya Çölyak hastalığının RAS için bir risk faktörü olduğu sonucuna ulaşamadıklarını bildirmişledir. [94]

2.1.6.4.Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), özellikle yaşamın dördüncü dekadındaki kadınları etkileyen otoimmun bağ dokusu hastalığıdır. Tanı kriterleri içerisinde 11 klinik bulgudan biri de oral ülserlerdir. (Tablo 4)

Oral ülserlerin insidansı %7-%41 olarak bildirilmiştir. SLE multisistemik bir hastalık olduğu için klinik ve laboratuvar bulguları geniş bir spektruma sahiptir. Bu nedenle tanı kriterleri önerilmiştir. 1997 yılında *American Collage of Romatology (ACR)* kriterleri, 2012 yılında *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* kriterleri oluşturulmuştur. [95]

Tablo 4. SLICC Kriterleri [95]

Tanı için 4 ≤ kriter (en az 1'i klinik, 1'i immünolojik)	
Klinik bulgular	İmmünolojik bulgular
1. Akut kutanöz lupus	1. ANA pozitifliği
2. Kronik kutanöz lupus	2. Anti-ds DNA pozitifliği
3. Oral veya nazal ülser	3. Anti-Sm
4. Diffüz alopesi	4.Anti-fosfolipid antikor pozitifliği
5. Sinovit, artrit	5. Düşük kompleman düzeyi
6. Serözit	6.Direkt Commbs testi pozitifliği
7. Renal tutulum	
8. Nörolojik tutulum	
9. Hemolitik anemi	
10. Lökopeni – lenfopeni	
11. Trombositopeni	

2.1.6.5. PFAPA (Periyodik ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit, Servikal Adenit)

Periyodik ateş ile birlikte periton, plevra, muköz membranlar, eklem ve deri bulguları ile ortaya çıkan PFAPA sendromu, Marshall Sendromu olarak da isimlendirilir. Genellikle 5 yaş altındaki çocuklarda görülür. Birkaç gün devam eden ateşli epizodlar kendiliğinden geriler ve epizodlar arasında asemptomatik dönemler mevcuttur. Meydana gelen oral ülserlerin, RAS'taki benzer mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ateşli epizodlar esnasında başta İNF-γ, TNF- α ve IL- 6 olmak üzere inflamatuar sitokinler artar. Bir çalışmada, tonsillerde veya oral mukozada henüz tanımlanmamış kommensal mikroorganizmalara karşı gelişen anormal bir konak immun cevabının semptomlara sebep olabileceği bildirilmiştir. [96] Antibiyotik ve antipiretiklere genellikle yanıt alınamaz, kortikosteroidler atakların şiddetini ve süresini kısaltmada etkilidir.

2.1.6.6. Siklik Nötropeni

Her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen, ortalama 21 günde bir ateş ve oral ülser epizodları ile karakterize nadir bir çocukluk çağı hastalığıdır. Epizodlar esnasında 200/mm^3 değerlerinin altına inebilen ciddi nötropeniler olabilir. [97] Ateş ve oral ülserle birlikte hastalarda, halsizlik, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, periodontit ve üst solunum yolu enfeksiyonları gibi insidental enfeksiyonlar görülebilir. [98] Özellikle çocuk yaş grubunda reküren oral aftlar belirli sikluslarla meydana geliyorsa siklik nötropeni akla gelmelidir.

2.1.6.7. Reiter Sendromu

HLA-B27 pozitifliği, reaktif artrit, konjunktivit ve gonokoksik olmayan üretrit ile karakterize Reiter Sendromu'nda hastaların %10'unda oral ülserler görülebilir.[39] Oral ülserler yüzeyeldir, erken dönemde görülür, klinik olarak Behçet Hastalığı ve RAS'a benzer. Daha çok damak, farinks ve tonsillerin tutulumu ile Behçet hastalığı ve RAS'tan ayrılır. [99]

2.1.6.8. MAGIC Sendromu (Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome)

Oral ülser, genital ülser ve inflame kıkırdak ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. Behçet hastalığına benzer kliniği nedeniyle onun bir varyantı olduğu düşünülmektedir. [100] Bazı yazarlar ise MAGIC sendromunun Behçet hastalığı ile ortak etyolojiye sahip farklı bir antite olduğu görüşünü savunmuşlardır. [101]

2.1.6.9. Sweet Sendromu

Ani başlangıçlı, ateş, lökositoz ve klinik olarak ağrılı, eritemli plaklarla karakterize idiopatik nötrofilik bir dermatozdur. Patogenezi net olarak bilinmemektedir fakat malignite, enfeksiyonlar, ilaçlar, otoimmun durumlar ile ilişkili bir hipersensivite reaksiyonu olabileceği düşünülmektedir. %10-20 oranında malignitelere eşlik edebilmektedir. [102] Oral mukozada, derideki tipik lezyonlara eşlik eden aftöz lezyonlara ve püstüllere neden olabilmektedir. [99] Hematolojik malignitelerle birlikte görüldüğünde oral lezyonların görülme sıklığı artmıştır. [103]

2.1.6.10. HIV Enfeksiyonu

HIV hastalarında oral mukozada en sık oral kandidiazis görülmekle birlikte lökoplaki, rekürren aftöz ülserasyonlar, HSV ve HPV enfeksiyonu, kaposi sarkomu ve periodontal hastalıklar da görülmektedir. [104] [105] Rekürren aftöz ülserler HIV hastalarında önemli bir klinik problemdir. Majör, minör ve herpetiform ülserler görülebilir. Kendi kendini sınırlayan küçük ülserler ve yaygın, yavaş iyileşen derin ülserlere kadar değişik spektrumlarda ortaya çıkabilir. Lezyonların klinik görünümü, immün sistemi normal bireylerden farklıdır, genellikle daha yaygın bir alana yayılmıştır ve klasik tedavilere dirençlidir. [106] [107] [108]

2.1.6.11. Eozinofilik Oral Ülser

Kendiliğinden iyileşme eğilimi olan ağrılı bir ülser ile karakterize oral mukozanın inflamatuvar hastalığıdır. Hayatın 5. ve 6. dekatlarında daha sık görülmektedir. Nedeni ve patogenetik mekanizması bilinmemektedir. Biyopsi gibi bir cerrahi işlemden sonra remisyona geçme eğilimi gösteren, birkaç hafta sürebilen, kronik bir ülser olarak ortaya çıkar. RAS lezyonlarının daha nadir gözlendiği damak ve dilin dorsal yüzeyi gibi oral mukozanın keratinize kısımlarında ortaya çıkan büyük ülserler nedeniyle RAS'tan klinik olarak ayrımı yapılabilir. Eozinofilik oral ülserin histopatolojisinde RAS'ta bulunmayan eozinofiller mevcuttur. [109] Tedaviside steroidler kullanılır.

2.1.7. Tedavi

RAS'ın etyopatogenezi tam olarak bilinmediği için kesin bir tedavisi yoktur ve semptomatik tedavi ön plandadır. [109] Tedavinin esas amacı ülserlerin iyileşmesini hızlandırmak, ağrıyı gidermek ve hastanın normal oral işlevinin yerine gelmesini sağlayarak yaşam kalitesini yükseltmektir. Özellikle sık atak geçiren şiddetli hastalarda remisyonun devamını sağlamak, tekrarlamaların sıklığını ve şiddetini azaltmak da tedavide önemlidir. [110]

Hastalar öncelikle hastalık hakkında bilgilendirilmeli, travma ve stres gibi etyolojik faktörler konusunda uyarılmalıdır. Asidik, sert, tuzlu ve baharatlı gıdalar, turunçgil, çikolata, gazlı içecekler ve alkol lezyonların iyileşme süresini uzatabileceği ve yeni aft oluşumunu tetikleyebileceği için hastalar bu gıdalardan uzak durmalıdır. [74]

RAS tedavisinde ilk basamak sistemik bir hastalığın bulgusu olup olmadığını araştırmaktır. Hasta öyküsünde ayırıcı tanıda bahsedilen sistemik hastalıklara yönelik bir şüphe olursa gerekli tetkikler ile incelemeler yapılmalıdır. Bununla birlikte çoğu hasta sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerdir. İkinci basamakta, hematinik ve nutrisyonel eksikliklere yönelik incelemeler yapılmalı, gereğinde replasman tedavisi verilmelidir. [111] [112]

Yıllar içerisinde spontane iyileşme ihtimalinin hastalara söylenmesi motive edici olabilir. [74] Ayrıca SLS içeren diş macunu ve ağız bakım solüsyonlarının kullanılmaması önerilmelidir. [76]

Minör aftlarda genellikle bahsedilen korunma yöntemleri ve topikal tedaviler yararlı ve yeterlidir. Ancak sık atak geçiren, majör aftların görüldüğü hastalarda veya topikal tedavilere yanıtsız hastalarda sistemik tedaviler gerekebilir.

Tedavide kullanılan başlıca ajanlar antienflamatuarlar, antimikrobiyaller, anestezikler ve immun modülatörlerdir.[113] Topikal ve sistemik tedavi olarak iki ana başlıkta incelenebilir.

2.1.7.1. Topikal Tedavi

Topikal ilaçlar, uygulama kolaylığı, etkin olması ve yan etki riskinin düşük olması nedeniyle RAS'ta tedavinin birinci basamağını oluşturur. Topikal ajanlar, ülserin genişlemesini engeller, enflamasyonu ve ağrıyı azaltır, süperenfeksiyonları önler. [74]

Tablo 5. Topikal tedavi yöntemleri [24] [114]

Antimikrobiyaller ✓ Klorheksidin glukonat %0.2 gargara, %1 jel sprey ✓ Tetrasiklin (doksisiklin, minosiklin) gargara ✓ Triklosan içeren gargara ve diş macunları ✓ Benzidamin hidroklorid gargara ✓ Karbeneksolon disodyum
Antiinflamatuar ve analjezikler ✓ Lidokain %2 jel ve sprey ✓ Topikal diklofenak %3 jel ✓ Amleksanoks %5 pat
Topikal kortikosteroidler ✓ Triamsinolon orabaz pomad ✓ Beklametazon dipropiyonat aerosol sprey ✓ Fluosinonid %0.025 - 0.05
Sükralfat
Lazer Tedavileri ✓ CO_2 Lazer ✓ Nd-Yag Lazer ✓ Diode Lazer
Fiziksel Tedaviler (Koterizasyon) ✓ Hidrojen Peroksit % 0.5 solüsyon ✓ Gümüş Nitrat %1-2 solüsyon veya Gümüş Nitrat kalem
Diğer Topikal Tedaviler ✓ Topikal Siklosporin ✓ Topikal 5-aminosalisilik asit ✓ Triklosan ✓ %2.5 hyaluronik asit içinde %3 diklofenak jel ✓ Topikal interferon-alfa ✓ Prostaglandin E2 jel

2.1.7.1.Topikal Antimikrobiyaller

RAS'ta antimikrobiyal ajanlar antiseptik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuar ve analjezik etkileri nedeniyle de kullanılmaktadır.

Klorheksidin glukonat, semptomatik tedavide en sık kullanılan ajanlar arasındadır. %0.2 gargara ve %1 jel formu mevcuttur. Ülserin süresini kısaltır ve ülser sıklığını azaltır. [74] Ayrıca fungusların, gram pozitif ve gram negatif bakterilerin süperenfeksiyonlarını önler. Yutulmadan günde 3 kez kullanımı tavsiye edilir.

Tetrasiklin gargara, tetrasiklin ve deriveleri doksisiklin ve minosiklin ile hazırlanabilir. Sabit bir tetrasiklin gargara stabilizasyon problemi nedeniyle bulunmamaktadır. 100 mg doksisiklin veya 250 mg tetrasiklin 10 ml su içerisinde eritilerek yutulmadan, 2-3 dakika boyunca ağızda çalkanarak, 3 gün boyunca, günde 4 kez uygulanması tavsiye edilir. [74] %2 ve %5 olmak üzere iki farklı konsantrasyonda Minosiklin gargaranın etkisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada %5 konsantrasyonun daha efektif olduğu belirtilmiştir. [115] Lokal kollajenazları ve metalloproteinazları inhibe ederek etki gösterir. [74] Farenkste yanma hissi, oral kandidiazis ve ağızda metalik tat ve gibi yan etkiler görülebilir. Çocuklarda dişlerde renk değişikliği nedeniyle önerilmemektedir. [25]

2.1.7.1.2. Topikal Analjezikler ve Lokal Anestezikler

Ağrıyı hafifleten ve atak süresini kısaltan anestezik ve analjezik ajanlar lezyon üzerine direkt uygulanır. %2'lik lidokain jel veya sprey, benzokain ve diklokain etkili lokal anesteziklerdir. Topikal diklofenak %3 jel tek başına veya %2,5 hyaluronik asit ile birleştirilmiş şekliyle kullanılabilir.[74]

Amleksanoks %5 pat ise topikal antiinflamatuar ve antiallerjik özelliği ile minör aftöz stomatitin tedavisinde önemli bir role sahiptir. Mast hücreleri, nötrofil ve mononükleer hücrelerden salınan histamin ve lökotrienleri güçlü şekilde inhibe ederek, ülserin çapını küçültür, eritemi ve ağrıyı azaltır. [116] [117]

2.1.7.1.3. Topikal Kortikosteroidler

Özellikle lokal anestezik ve antiinflamatuar tedavilerden fayda görmeyen hastalarda kullanılsa da topikal kortikosteroidler bir çok ülkede en başta kullanılan tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. En efektif topikal tedavi olarak değerlendirilmiştir ve bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmeye çalışılan topikal ajanlar topikal kortikosteroidler ile karşılaştırılmıştır. [118] [119] Enflamasyonu baskılayarak ve immünopatojenlere karşı direkt T lenfositler üzerinden gelişen efektör hücre yanıtını değiştirerek lezyonların iyileşmesini hızlandırmada ve süresini kısaltmada etkilidir fakat yeni ülser gelişimini önlememektedir. [39]

Triamsinolon, flusinonid, betametazon ve klobetazol lezyon üzerine uygulanarak kullanılabilir. Triamsinolon asetonid, %0,05 – 0,5 konsantrasyonlarında günde 3-10 kez, 3-5 dk süre ile uygulanır. Gargara, jel, pomad veya krem formunda kullanılabilen kortikosteroidler, daha uzun süreli oral mukoza teması için orabaz gibi adheziv bazlar ile kombine edilerek de kullanılabilir.[74] [24] Yaygın lezyonlarda % 0.3'lük hidrokortizon, % 0.1 veya % 0.2'lik triamsinolon gargara ve 0.5 mg/5.0 mL deksametazon eliksir tercih edilebilir. Yutulmadan gargara şeklinde kullanımı kortikosteroidlerin sistemik yan etkilerinin ortaya çıkmasını engeller. [120]

Ayrıca derin ülserlerde intralezyonel triamsinolon enjeksiyonu uygulanabilir. [86] Topikal kortkosteroidlerin uzun süreli kullanımda oral kandidazis ortaya çıkabilir bu nedenle topikal antifungallerle birlilte kullanılabilir. [83]

2.1.7.1.4.Sukralfat

Başlıca peptik ülser tedavisinde kullanılan Sükralfat, alüminyum hidroksit ve sakkaroz sülfatten oluşan suda çözünmeyen bir süspansiyondur. Ülser üzerinde bir bariyer oluşturarak yatıştırıcı etki sağlar ve ağrıyı hızlıca rahatlatır. Günde 4 kez 5 ml süspansiyon gargara olarak 3 ay süre ile kullanımı ağrı ve aft süresini azaltır. [121]

2.1.7.2. Sistemik Tedaviler

Şiddetli ve sık tekrarlayan aftöz lezyonları olan hastalarda topikal tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda hastalığı kontrol altına alabilmek için sistemik tedaviler gerekebilir.

Tablo 6. Sistemik farmakolojik tedaviler [74]

1. Antibiyotikler ✓ Penisilin G (50 mg günde 4 kez – 4 gün) ✓ Klofazimin
2. Kortikosteroidler ✓ Prednizolon
3. Kolşisin
4. Dapson
5. Pentoksifilin
6. İmmünodulatör tedaviler ✓ Talidomid ✓ Levamizol ✓ İnterferon-alfa
7. İmmünsüpresif tedaviler ✓ Azatiopürin ✓ Metotreksat ✓ Siklosporin
8. Biyolojik ajanlar ✓ İnfliksimab ✓ Etanersept ✓ Adalimumab

2.1.7.2.1.Kolşisin

Mikrotubul fonksiyonlarını inhibe ederek nötrofillerdeki kemotaktik aktiviteyi ve fagositik fonksiyonları baskılayarak etki gösteren antiinflamatuar bir ilaçtır. RAS tedavisinde eskiden beri yaygın olarak kullanılmakta olup, klinik olarak faydalı olduğu gösterilmiştir.[25] [124] [125] 1-2 mg/gün dozunda en az 4-6 hafta boyunca oral olarak verilir. [126] Klinik yanıt ve hasta toleransına göre uzun dönem tedavi ve takip önerilir çünkü tedavinin kesilmesi ile aftlar tekrarlayabilir. Karın ağrısı, baş ağrısı, mide bulantısı ve diare olası yan etkileridir. Gebelik kategorisi C'dir. Erkeklerde 6 ay, kadınlarda ise 3 ay tedavi kesildikten sonra kontrasepsiyon önerilir. Kolşisin tedavisine yanıt alınamazsa, prednizolon, pentoksifilin, benzatin penisilin, immunsüpresanlar veya IFN – alfa ile kombinasyon tedavileri denenebilir. [127]

2.1.7.2.2. Pentoksifilin

Pentoksifilin bir metilksantin derivesidir. Bir çalışmada, RAS tanısı ile 3 ay boyunca günde 3 kez 400 mg pentoksifilin tedavisi verip takip edilen hastalarda iyi sonuç alındığı belirtilmiştir. [128] Yan etkileri oldukça azdır ve en sık bulantı, kusma, hazımsızlık ve baş ağrısı gibi yakınmalar görülür.

Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise, 1.ve 3. aylarda hastalara topikal tedavi, 2. Ayda topikal tedaviye ek olarak pentoksifilin tedavisi verilerek takip edilen hastalarda, pentoksifilin tedavisi aldıkları ayda majör ve herpetiform aftlarda değişiklik izlenmediği, minör aftlarda belirgin oranda azalma olduğu tespit edilmiştir. [129]

2.1.7.2.3. Dapson

Dapson nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe eden antiinflamatuar etkili bir antibiyotiktir. Lepra ve Dermatitis Herpetiformis başta olmak üzere özellikle inflamatuar cilt hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye başlanmadan önce GPx enzim aktivitesi, tam kan sayımı, idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarına yönelik incelemeler yapılması ayrıca tedavi süresince belli aralıklarla hemoliz ve agranülositoz açısından tam kan sayımı takibi yapılması önerilmektedir. [130] 25-50 mg/gün dozlarında başlanıp 100-150 mg/gün dozlarına kadar kademeli artış önerilir.

Kompleks aftları olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; sistemik tedavinin birinci basamağında kolşisin, ikinci basamağında dapson tedavisinin yer aldığı belirtilmiştir. [131]

2.1.7.2.4. Klofazimin

Klofazimin, Mikobakteriumlara karşı geliştirilmiş, oral yolla uygulanan lipofilik bir fenazin boyasıdır. Antimikrobiyal, antiinflamatuar, immunsupresif ve antiproliferatif etkileri olan klofaziminin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.[132] [133] Göz, cilt ve gastrointestinal sistem ile ilişkili yan etkiler görülebilir fakat ciddi yan etkileri nadirdir. [134] RAS tanılı 23 hastaya 100 mg/gün dozunda klofazimin, 23 hastaya 1,5 mg/gün dozunda kolşisin, 20 hastaya ise placebo verilmiş ve hastalar altı ay takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda klofaziminin, kolşisin ve plasebodan daha etkili olduğu ve RAS hastaları için terapötik bir seçenek olarak gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir. [135]

2.1.7.2.5. Kortikosteroidler

Prednizolon veya eşdeğer preparatı 10-30 mg/gün dozunda, ataklar sırasında, kısa periyotlarla kullanılır ve kesilirler. Hiperglisemi, hipotalamik-pitüiter-adrenal aksta baskılanma, peptik ülser, aydede yüzü, depresyon, lipodistrofi ve osteoporoz olası yan etkileridir. Bu yan etkileri steroidlerin uzun süreli kullanımını kısıtlar. İntravenöz veya oral steroidler, kolşisin, dapson yada diğer immünsüpresif ajanlar ile kombine edilerek kullanılabilir. Bir çalışmada; prednizon 40 mg/gün dozunda 5 gün verildikten sonra topikal triamsinolon asetonid günde 4 kez uygulanan 13 hastanın 12'sinde tam remisyon gözlendiği bildirilmiştir. [136]

2.1.7.2.6. Levamizol

Antihelmintik bir ilaç olan levamizol, parazitoz dışı bazı hastalıklarda immunmodülatör etkisi nedeniyle kullanılmaktadır. TNF – alfa düzeylerini düşürür. Koku alma duyarlılığında artış, tat alma bozukluğu, mide bulantısı ve agranülositoz gibi yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır. TNF-alfa düzeyi yüksek saptanan RAS tanılı 55 hastayla yapılan bir çalışmada, levamizolun bu hastalarda TNF-alfa düzeylerini düşürerek immunmodülatör etki gösterdiği belirtilmiştir. [137]

2.1.7.2.7. Talidomid

Talidomid, TNF-α üretimini azaltarak nötrofil kemotaksisini ve anjiogenezisi inhibe eden bir siklik glutamik asit bileşiğidir. Uyku hali, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve konstipasyon olası ve geçici yan etkileridir. Fakat periferal nöropati ve yüksek oranda teratojenite gibi ciddi yan etkileri unutulmamalıdır. [138] Talidomid tedavisinden önce hastalar bu riskler hakkında bilgilendirilmeli ve onam formu alınmalıdır. 73 hasta ile yapılan bir çalışmada, 2 ay boyunca 100 mg/gün dozunda talidomid ile 32 hastada tam remisyon elde edildiği ve RAS'ta efektif bir tedavi seçeneği olduğu bildirilmiştir. [139]

2.1.7.2.8. İnterferon – alfa (IFN – α)

İnterferon tedavilerinin, antiviral, immünmodülatör ve antiproliferatif etkileri vardır. Hastaların birçoğunda, oral ve genital ülserlerin tedavisinde interferon-alfa tam veya kısmi remisyon sağlar. [24] RAS tanılı 10 hastaya placebo, 10 hastaya düşük doz interferon tedavisi verilerek yapılan çift kör bir çalışmada, interferon tedavisi alan hastaların tümünde 2. Haftadan itibaren tam remisyon izlendiği bildirilmiştir. [140]

2.1.7.2.9.Azatiopürin

Azatiopürin, pürin halkasının sentezini inhibe ederek etki gösteren bir merkaptopürin bileşiğidir. Hümoral ve hücresel immuniteyi baskılayarak antiinflamatuar etki gösterir. Tek başına veya diğer immunsüpresif ajanlarla kombine olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında orogenital aftların sıklık ve şiddetinde belirgin azalma gösterdiği gözlenmiştir. [141] Kemik iliği süpresyonu, fırsatçı enfeksiyonlar, infertilite ve karaciğer hasarı olası yan etkileridir. Gebelik ve laktasyonda kullanımı ise kontraendikedir. [126]

2.1.7.2.10. Metotreksat

Metotreksat, folik asit analoğu bir immunsüpresiftir. Şiddetli oral ve genital aftlarda haftalık 7,5-20 mg dozunda etkilidir.[126] İlacın kendisi de yan etki olarak stomatit riski içerir. Doz aşımı nedeniyle şiddetli oral ülserler gelişebilir. Kemik iliği, gastrointestinal mukoza ve saç yüksek hücre turnover düzeyi nedeni ile metotreksattan en fazla etkilenen dokulardır.[126]

Şiddetli kemik iliği depresyonu, gebelik, laktasyon, peptik ülser, böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon bozukluğu başlıca kontraendikasyonlarıdır. Uzun süreli tedavide tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyonları belli aralıklarla takip edilmelidir. [142]

2.1.7.2.11. Siklosporin A

Siklosporin A, oral yolla uygulanan, T hücrelerinden interlökin-2 yapımını inhibe ederek etki gösteren bir kalsinörin inhibitörüdür. Hiperlipidemi, hipertrikoz, bulantı, kusma, gingival hiperplazi, baş ağrısı gelişimi olası yan etkileridir ancak nefrotoksisite, hipertansiyon, immünsüpresyona bağlı enfeksiyonlar ve malignite gelişimi gibi ciddi yan etkileri de ortaya çıkabilir. 3-6 mg/kg/gün dozunda tek başına veya sistemik steroidler ile kombinasyonu RAS hastalarının %50'sinde etkinlik gösterir. Dozun hızlı azaltılması veya tedavinin aniden kesilmesine bağlı rebound fenomeni ortaya çıkabilir. [126] [24]

2.1.7.2.12. TNF- alfa Antagonisti İlaçlar

TNF-alfa antagonisti ilaçlar etanersept, infliksimab ve adalimumab gibi ilaçlardır. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılan RAS'lı hastalarda, TNF- alfa, INF-gama ve bazı interlökinlerin arttığı gösterilmiştir.[143] TNF- alfa antagonistlerin şiddetli RAS'ta ülserlerin iyileşmesi ve sıklığın azalmasında etkilidir ancak kontrollü çalışmaların yokluğu nedeniyle tedbirli davranılmalıdır.[144]

Robinson ve ark. etanerseptin RAS'ta kullanımı ile ilgili ilk olguyu yayınlamışlardır. Talidomide yanıtsız şiddetli aftları olan bir hastada haftada 2 kez subkutan 25 mg etanersept tedavisi ile hastanın şikâyetlerinde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir. [145]

Dirençli oral ve genital aftları olan bir Crohn hastasında, 5 mg/kg/gün dozunda 0, 2 ve 6. Haftalarda sonrasında her 8 haftada bir uygulama şeklinde verilen infliksimab tedavisinin 2. haftasında lezyonların tamamında gerileme gözlenmiştir.[145]

Tekrarlayan aftları olan dirençli bir hastaya sistemik steroid ile birlikte iki haftada bir 40 mg dozunda adalimumab tedavisi verilen bir olguda sonucun başarılı olduğu bildirilmiştir.[146]

Yapılan başka bir çalışmada ise, dirençli RAS hastasına verilen 40 mg/hafta dozunda adalimumab tedavisi ile tedavinin 2. Dozundan sonra tam remisyon elde edildiği belirtilmiştir. [147]

2.2. Ağır Metaller

Gerçekte ağır metal terimi yoğunluğu 5g/cm3'den daha büyük olan metaller için kullanılır. Tıpta ise ağır metal terimi, metallerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın organizma için toksik özellik taşıyan metaller için kullanılır.

2.2.1. Mangan (Mn)

Mn, başlıca büyüme ve üreme fonksiyonları ile ilişkilidir. Ayrıca bağ ve kemik dokusu oluşumunda görev alır. Karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilişkili olan Mn, organizmada proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır. İnsan vücudunda Mn miktarı 12-20 miligram kadardır. Toplam miktarı vücutta yaklaşık % 0.00005 kadardır ve bu düzey vücuttaki Cu miktarından oldukça düşüktür. Mn deposunun ise ortalama %25'i iskelet sisteminde bulunmaktadır. Diyetle alınan Mn çok az emilmektedir.

Mn hücre içinde mitokondri de bulunduğundan mitokondriden zengin olan, karaciğer, pankreas ve kemikte diğer dokulara göre daha fazla bulunur. Enzim aktivatörü ve metalloenzim bileşeni olarak fonksiyon gösteren Mn, süperoksit dismutaz, arginaz ve pirüvat karboksilaz'ın yapısında bulunur. Kan ve serumda ise düzeyi düşüktür.

Mn başlıca Kükürdün etkisini giderme amacıyla dökme demir ve çelik sanayisinde kullanılır. Ayrıca boru, ilaç, cam, gübre sanayisinde ve inşaat malzemeleri yapımında kullanılmaktadır.

Mn'a inhalasyon sonucu maruz kalan işçilerde gelişen nöropsikolojik ve nörolojik sekellerin Mn ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[148, 149]

2.2.2. Bakır (Cu)

Cu, bazı proteinlerin ve metalloenzimlerin bileşeni olan esansiyel aynı zamanda toksik olabilen bir eser elementtir. Hem ökaryot hem prokaryotlardaki metabolik süreçler için gereklidir. Hemoglobin sentezi için gerekli olan Cu, serüloplazminin ve sitokrom oksidaz, monoamin oksidaz, tirozinaz gibi en az 30 tane enzimin yapısında bulunmaktadır. +1 ve +2 değerlikli iyonları metelloproteinlerin yapısında yer almakta ve redoks tepkimelerine doğrudan moleküler oksijene bağlanarak katılmaktadır. Ayrıca yoğunluğu 5 g/cm³'den daha ağır olduğu için ağır metal olarak sınıflandırılmıştır. [150 151]

Cu fizyolojik faaliyetlerin devamı için gerekli bir elementtir. Proteinlerin fonksiyonlarını yapmalarında rol oynamakta ve vücuttaki kimyasal tepkimelerde katalizör görevi görmektedir. Normal beslenme dışında; fiziksel maruziyet yoluyla alınan Cu vücutta toksik etki yapmaktadır. Önemli bir kısmı karaciğer, beyin ve kas iskelet sisteminde olmak üzere 70 kg ağırlığındaki sağlıklı bir bireyde toplam 110 mg Cu bulunmaktadır. [152]

Ağız yoluyla alınan Cu'ın %50-80 kadarı ince bağırsaktan emilmektedir. Emilimi etkileyen faktörler arasında alınan Cu miktarı ve diyetteki bakırın kimyasal şekli sayılabilir. Deneysel çalışmalarda Cu içeriği düşük diyetin; hiperkolestrolemiye ve kardiyak anomalilere yol açtığı gösterilmiştir. Demir (Fe) metabolizmasında önemli rol oynadığı için Cu eksikliğinde Fe emilimi bozulmaktadır ve Cu yetmezliğine annemi eşlik etmektedir. Menkes hastalığı, karaciğerden salınmayan ATP7A eksikliğine bağlı, karaciğer dışında bütün vücutta Cu eksikliği ile giden genellikle 3 yaşından önce ölümle sonuçlanan bir hastalıktır.

Atılımı ise yüksek oranda biliyer sistem aracılığıyla gerçekleşmektedir. Wilson hastalığında, ATP7B eksikliği nedeniyle bakırın biliyer sistemden atılımında defekt meydana gelir. Bakır özellikle karaciğer ve beyinde birikerek şiddetli karaciğer patolojisine ve nörolojik belirtilere yol açar. Cu düzeylerinin yükselmesi bunlar dışında; hemoliz, gastrointestinal sistem kanamaları, hematüri, proteinüri ve ölüme yol açmaktadır.

Cu ile ilgili ciddi zehirlenmeler ağız yoluyla olmaktadır. Cu içeren kapların yemek yapımında ve servisinde kullanılması Cu zehirlenmesine sebep olabilir. Bu durumda midede yanma, bulantı, kusma ve diyare gibi şikâyetler görülebilir. Bu metale maruz kalındığında başta böbrek ve karaciğer olmak üzere pek çok dokuda toksik etkiler geliştiği bildirilmektedir.

2.2.3. Cıva (Hg)

Hg, modern teknolojide plastiklerin üretiminde, termometre ve barometre gibi ölçü ve kontrol aygıtlarında, madencilikte, selüloz üretiminde, boya ve kâğıt sanayisinde, elektrik ve çimento endüstrisinde, diş hekimliğinde dolgu malzemesi olarak kullanılmaktadır. Metil cıva içeriği nedeniyle amalgam dolgular ve balık tüketimi (metil cıva) gibi farklı maruziyet yolları ile de vücuda alınan Hg, insan

sağlığını ciddi boyutlarda etkilemektedir (Şekil 3).[153 154 155] Ayrıca su ve hava kirliliği, bitkisel ilaçlar ve bazı cilt kremleri de diğer Hg kaynakları olarak sayılabilir.

Hg insan vücudunda organik, inorganik ve metalik olmak üzere 3 formda bulunur. [15] Organik cıva bileşiklerinden doğada en yaygın bulunan metil cıva olup, lipitte çözünürlüğü iyi değildir ve proteinlerin sülfhidril gruplarına güçlü bir şekilde bağlanarak organizmada birikime uğrar. Ayrıca metil cıva plasentayı geçebilir ve teratojendir. [156, 157 153] Oksijen, klor ve sülfürle birleştiğinde ise cıva tuzları olarak adlandırılan inorganik cıva oluşur. Bu formun suda çözünürlüğü yüksektir ve son derece koroziv olup, letal gastrointestinal erozyonlara neden olabilir. Cıva tuzları, kan hücreleri, plazma proteinleri ve epitel hücreleri ile birleşerek organlarda, merkezi sinir sisteminde ve salgı bezlerinde birikebilir. Metalik sıvı hali, suda çözünmez, oda ısısında oldukça toksik miktarda buharlaşabilmektedir ve lipitte çözünebilir bu sebeple de organizmada % 80 oranında birikim olur. Açık bırakıldığında, buharlaşalarak inhalasyon yoluyla akciğerlere alınır, akciğerlerden emildikten sonra hızla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçer.

Hg, ağır metal zehirlenmeleri içinde en sık görülenlerden birisidir. Akciğerden hızla emilen Hg, aşırı sinirlilik, güçsüzlük, unutkanlık, titremeler ve görme bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi belirtilerine sebep olur. Ayrıca renal yetmezlik, karaciğer işlev bozukluğu, ve periferal nöropati gözlenebilir. [156 158] Multiorgan disfonksiyonu hatta geri dönüşümsüz beyin hasarı ve ölüme yol açabilir. Hg intoksikasyonu belirtilerinin sıklıkla cıvadan kaynaklandığı düşünülmediği için, tedavi çoğu zaman gecikir. Mesleki olmayan Hg zehirlenmesi en sık çocuklarda görülür. Fetus ve çocuklar bu ağır metalle zehirlenmeye diğer yaş gruplarından daha duyarlıdır. [159] Letal dozu 10-60 mg/kg'dır.

Cıva tuzları son derece koroziv olup, letal gastrointestinal erozyonlara da neden olabilir.

2.2.4. Kadmiyum (Cd)

Toplumda Cd maruziyetinin temel yolları kontamine su, yiyecekler ve havadır.[160, 161] İnsan vücudunu etkileyen başlıca Cd kaynakları; kabuklu deniz ürünleri, sigara dumanı, Cd içeren boyalar, fosfatlı gübreler, piller ve bazı endüstriyel üretim aşamasında açığa çıkan baca gazlarıdır. [162] Cd, Zn, Cu ve Pb, demir ve çelik üretimi

esnasında bu cevherlerin saflaştırılması ve temizlenmesi için kullanılır. Bu esnada uygulanan işlemler Cd kirliliğinin esas kaynağını oluşturur. Bu Cd'nin çoğu atmosfere serbest şekilde bırakılır ve kirliliğe neden olur. Aynı zamanda eski lastiklerin ve fosil yakıtların yakılması atmosferik Cd miktarının artmasına neden olmaktadır. Atmosfere ulaşan Cd hızlıca oksitlenerek kadmiyumoksite dönüşür ve serpinti yoluyla yeryüzüne geri döner. Bitkiler tarafından ise fosfat gübrelenmesi sonucu alınabilmektedir.

Çinko ve Cd organizmada benzer fonksiyonel ve yapısal özelikler göstermektedirler. Cd, organ ve enzim fonksiyonlarında çinkonun yerini alarak bu fonksiyonların gerçekleşmelerini engellemekte ve böylece toksik etki göstermektedir. [163] Ayrıca Cd maruziyetinin açıklanamayan infertilitenin etyolojisinde olası sebepler arasında sayılabileceği bazı çalışmalarda savunulmuştur.[164]

Ağır metale mesleki mesleki maruziyet baş ve boyun kanseri riskini artırabilir. [165] Tümör dokularında ağır metal düzeyleri sağlıklı dokulara göre daha yüksek bulunmuştur. Kan Cd seviyeleri baş ve boyun kanserli olgularda kontrol grubuna göre 4,7 kat daha yüksek çıkmıştır. İstatistiki olarak anlamlı çıkan bu sonuç yüksek kan ağır metal seviyesi ile baş boyun kanseri arasında kontrol grubuna göre pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. [166] Hücrelerin genetik stabilitelerini kaybetmeleri karsinojenik proseslerin erken ortaya çıkmalarında ana patojen anahtar olarak rol oynar. [167]

2.2.5. Kurşun (Pb)

Kurşun, insan sağlığını yüksek derecede tehdit eden, biyokimyasal reaksiyonlarda yer almayan ve nörotoksik özelliği olan bir ağır metaldir. Organik veya inorganik formda bulunur. Organik kurşun uçucudur, daha çok besin maddeleri ve içme suyuna karışmaktadır. İnorganik kurşun ise atmosferde partiküller şeklinde bulunur. Organik formu inorganik formuna göre yaşamı daha çok tehdit etmektedir. [11] Organizmada Pb emilimi solunum sistemi, sindirim sistem ve deri yoluyla olmaktadır. Erişkinlerde sindirim sisteminde kurşunun %10'u emilirken çocuklarda bu oran %40'a çıkmaktadır. Solunum sistemi yoluyla ise Pb partiküllerinin %90'ı emilir.

Genel popülasyon besin ve hava yoluyla Pb maruziyeti altındadır. Bulaşmanın esas kaynakları sanayi, benzin ve boyadaki kurşundur. Önceleri kurşun kaplama tencereler risk oluşturmaktaydı. Gelişmekte olan ülkelerde ise mesleki maruziyet hala problem teşkil etmektedir. Atmosfere salınmış Pb nedeniyle canlılar solunan hava

aracılığıyla kurşuna maruz kalırlar. Ayrıca havadaki Pb genellikle bitkilerin yenebilen kısımları ve yapraklarında toplanmakta veya çiçeklerin içinde hapsedilmektedir. Benzinin çok kullanılmadığı ve hava Pb oranı yeterince yüksek olmayan yerlerde ise maruziyet daha çok besinler yoluyla olmaktadır. Bitkilerden hayvanlara; onlardanda gıda zincirinin bir gereği olarak bunları tüketen insanlara geçmektedir.

Kurşunun vücuttan atılım hızı oldukça yavaştır, kandan 30 günde elimine edilirken kemiklerden ise 27 yıl gibi çok uzun bir sürede ancak atılabilir. Uzun süreli maruziyet sonucu organizmada depolanır. Yetişkinlerde maruz kalınan kurşunun yaklaşık %94'ü kemik ve dişlerde birikir.[168] Pb toksikasyonu kan ve kan üreten organlar, merkezi ve periferik sinir sistemi, karaciğer ve böbrek gibi birçok organı etkiler. Hemoglobin sentezini bozarak anemiye neden olur.

Baş ağrısı, irritabilite, uykusuzluk, huzursuzluk, öğrenme ve konsantrasyon güçlüğü, kolik şeklinde karın ağrısı, konstipasyon, iştah kaybı ve renal tübüler nekroza neden olabilir. Ayrıca tükürükle atılan Pb ağızdaki bakteriler ile sülfürlenerek kurşun sülfür şeklinde diş ve diş etlerine çöker. Gebelikte ise yüksek kan Pb düzeyi durumunda, kurşun plasentadan geçerek fetusun nöral hücrelerinde irreversibl toksik etkilere neden olur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza, Haziran 2017 – Nisan 2018 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğinde RAS tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 75 hasta prospektif olarak dâhil edildi. Kontrol grubu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş veya RAS dışı bir nedenle erişkin polikliniklerine başvuran 74 gönüllüden oluşturuldu. Tüm bireyler yapılacak işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek onamları alındı.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- 14-70 yaş aralığında olması,

- Klinik muayene veya tıbbi öykü ile RAS tanısı almış olması,

- Yılda en az 3 kez RAS atağı geçirmesi,

- Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalaması olarak uygulandı.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

- RAS dışı oral mukozal tutulumun eşlik ettiği bir dermatolojik hastalığın olması,

- Behçet Hastalığı, Sistemik Lupus Eritematozus, Chron Hastalığı gibi sebebi bilinen rekürren oral aftların olması.

3.2. Hasta Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen RAS hastalarında cinsiyet, yaş, medeni hali, iletişim bilgileri, yaşadığı yer, tıbbi özgeçmiş ve diş tedavisi öyküsü, ailede RAS veya Behçet hastalığı öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, hastalık süresi, yıllık atak sayısı, muayene esnasında aktif lezyonun varlığı, aftların yerleşim yeri, tipi ve iyileşme süresi, tetikleyici faktörler, kullanmış olduğu tedaviler sorgulanarak hasta takip formuna kaydedildi.

3.3 Tükürük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Çalışılması

Toplanan 2 ml tükürük örneği steril eppendorf tüplerine doldurularak bekletilmeden -20 C'de saklandı. Numunelerin tamamı toplandıktan sonra çözme işlemi yapıldı.

- Örnekler 2 ml olarak ölçüldü.

- Üzerine 10 ml asit çözeltisi: (8 ml HNO3,2 ml H2O2) ilave edildi.

- 20 dakika 220 °C T1 sıcaklığı, 15 dakika 220 °C T2 sıcaklığa ayarlı sistemde bozundurma işlemi yapıldı.

- Bozundurma sonucunda 10 ml olan örneklere 30 ml ultra saf su ilave edilerek 40 kat seyreltildi.

- Örnekler filtrelendi ve cihaza ikinci bir seyreltilme yapılmadan verildi.

3.4. ICP-MS (Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometer)

ICP-MS yani İndüktif Olarak Eşleştirilmiş Plazma - Kütle Spektrometresi, elementlerin tespitinde kullanılan bir makinedir. ICP yüksek düzeyde enerji prensibi ile çalışır.

ICP ileri laboratuvar analizlerinde kullanıldığı gibi, gündelik yaşamda da su kirliliği, toprak kirliliği ve hava kirliliği oluşturan elementlerin miktar analizleri için de kullanılmaktadır.

ICP-MS iki bölümden oluşmaktadır. ICP ve kütle spektrometre: ICP torch, 3 kuvars cam tüp içerir. Radyofrekans jeneratör bobini, bu kuartz torch kısmını çevreler. Genel olarak plazma oluşturmak için Argon gazı kullanılır. Kullanılan argon gazının üç temel görevi vardır. Bunlar; plazmayı oluşturmak, numuneyi sürüklemek, dışarıdan geçirilerek tüplerin soğumasını sağlamaktır.

ICP cihazının çalışma prensibi şu şekildedir: Argon gazı yandığında sıcaklık 10.000 derece Kelvin seviyesine kadar çıkar. Radyofrekans elektrik akımı metal indükleme sarmalından geçer. Bu akım sarmalın içine yerleştirilmiş kuartz tüplerden geçerken manyetik bir alan oluşturur. Plazmayı oluşturacak argon gazı; çapı bu silindirik tüpten biraz daha büyük olan ikinci bir kuartz silindirin içinden geçirilir. Tesla sarmalından çıkan kıvılcım çekirdek elektron ve iyonlar meydana getirir. [169]

Elektronlar, kuartz tüpü içinde dairesel orbitallerde hareket etmeleri için manyetik alan vasıtası ile hızlandırılırlar. ICP cihazlarında frekans 27 megahertzdir. Enerji elektronların gaza çarpmasıyla aktarılır ve bunun sonucu olarak gaz ısınır. Bu ulaşılan sıcaklık yüksek konsantrasyonlarda uyarılmış atom ve iyonların oluşmasını sağlar. Sulu veya organik numune analitik nebülizatör ile tanecikler halinde püskürtülerek plazma alevi içine ulaştırılır. Numune hemen plazmadaki elektronlar ve yüklü iyonlar ile çarpışır ve kendi yüklü iyonlarına bölünür.

Her elementin dalga boyu farklı elektromanyetik radyasyon yaydıklarından, emisyon şiddeti farklı olacaktır. Emisyonunun şiddeti, numune içindeki elementin konsantrasyonuna işaret eder.

Çalışılacak madde örneğini püskürtmek için değişik nebülizatörler kullanılır. Bunlar çapraz akış, konsantrik veya babington tipi nebülizatör olabilir.

ICP yönteminin üstünlükleri; yüksek sıcaklıklara ulaşabilmesi, örnek çözeltisinin plazma içerisinde oldukça uzun alıkonma süresine sahip olması, atomlaştırma ve uyarma işlemlerini inert bir kimyasal çevrede gerçekleştirmesidir. [170]

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences*) 17.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Normal dağılım gösteren kantitatif parametrelerin karşılaştırılması için Student-T testi kullanıldı. İkiden fazla grubun karşılaştırılması durumunda One-way ANOVA testi ve post-hoc Tukey testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması için de ki-kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Yaşları 14 ile 63 arasında değişen (31± 10,7) 75 hasta ile yaşları 15 ile 73 arasında değişen (31,9±12,7) 74 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. İki grup arasında yaş bakımından anlamlı faklılık yoktu (p=0.62).

Hasta grubunda 41 kadın 34 erkek, kontrol grubunda ise 30 kadın 44 erkek bulunmaktaydı. Cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.084).

Hastaların medeni haller incelendiğinde 47 hastanın evli (%62,7), 28 hastanın bekâr (37,3) olduğu görüldü.

Hastaların 35'inin ailesinde rekürren oral aft hikâyesi mevcut iken (%46,7), 40 hastada (%53,3) böyle bir aile öyküsü mevcut değildi.

Hastalık süreleri yedi yıldan az ve yedi yıldan fazla olmak üzere iki grupta incelendi. 50 hastada (%66,7) hastalık süresi yedi yıldan daha az iken 25 hastada (%16,8) hastalık süresi 7 yıldan uzun idi.

Atak sıklıkları incelendiğinde 14 hastada (%18,7) yılda ondan az atak gözlenirken, 15 hastada (%20) yılda on ile 20 arası atak, 23 hastada (%30,7) yılda 20 ile 30 arası atak, 23 hastada ise (%30,7) yılda 30'dan fazla sayıda atak görülmekte idi.

Çalışma sırasında 66 hastada (%88) aktif ülser mevcut iken dokuz hastada (%12) aktif ülser yoktu.

Hastaların 61 tanesi (%81,3) şehirde, 14 tanesi (%18,7) ise köyde yaşamını sürdürmekte idi.

Hasta ve kontrol grubunda Mn, Cu, Hg, Pb ve Cd düzeyleri ölçüldü (Tablo 7-8). Kontrol grubunda 57,3±44,1 olan Mn miktarının hasta grubunda 58,5±39,2 olduğu izlendi. Mn miktarı bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05).

Kontrol grubunda 21,6±21,9 olan Cu miktarı hastalarda 34,9±22,5 olarak tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05)

Hastalarda Hg miktarının (0,5±0,6) kontrol grubuna göre (0,1±0,3) anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p<0.05).

Kontrol grubunda 7,6±9,9 olan Pb miktarı hastalarda 15,2±1,1 olarak tespit edildi. Pb miktarının hasta grupta anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p<0.05).

Cd değerinin ise kontrol grubunda 0.06±0,1 iken hasta grubunda 0.12±0.15 olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlendi (p<0.05) (Tablo 9).

Hasta grupta ağır metal miktarlarına etki eden faktörler araştırıldığında; aile öyküsü varlığının, diş tedavisi uygulamasının, hastalık süresinin, çalışma sırasında aktif ülser varlığının ve bir yılda geçirilen atak sayısının ağır metal düzeyleri ile arasında bir ilişki olmadığı tespit edildi. Ancak kentte yaşayan hastaların Cd ve Pb seviyelerinin köyde yaşayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (Tablo 10).

Tablo 7. Hasta grubunda ölçülen ağır metal düzeyleri

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Hasta1	8,380510127	14,08791251	<0.000	0,101425273	10,91011821
Hasta2	32,20005604	18,43456362	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta3	15,22649032	19,80084262	0,958438062	0,709976911	<0.000
Hasta4	17,21653447	14,24770968	<0.000	0,92034044	9,841913941
Hasta5	<0.000	6,600807408	0,013172885	0,112694748	21,54458436
Hasta6	<0.000	86,94017435	0,062227226	0,07137334	352,4455493
Hasta7	49,68990563	41,21889686	0,052655647	1,145729936	48,28655721
Hasta8	137,6513777	49,38795168	0,187854195	0,176555105	0,032858039
Hasta9	81,3881588	357,7056695	0,096924198	0,007512983	11,25112106
Hasta10	<0.000	49,31705953	<0.000	0,003756492	3,291250393
Hasta11	66,6814078	19,31039731	0,228545369	0,041321408	<0.000
Hasta12	50,65643541	111,3646675	0,068209462	0,082642815	2,694525567
Hasta13	35,74331369	84,41467268	<0.000	5,330574265	<0.000
Hasta14	<0.000	11,62258816	<0.000	0,672411995	<0.000
Hasta15	62,72400236	15,26533447	0,175901686	0,082642815	1,02140398
Hasta16	139,8275379	67,1976368	0,344608736	0,170294286	<0.000
Hasta17	122,4032428	204,9185063	0,408012468	0,09391229	4,737757501
Hasta18	13,62802095	20,33693023	<0.000	0,146503172	10,75598709
Hasta19	54,60829236	29,6552759	<0.000	0,015025966	20,09465937
Hasta20	39,52812825	17,33542336	0,063411708	0,890288508	<0.000
Hasta21	199,0853461	34,06825662	0,195032879	0,199094054	5,163852078
Hasta22	110,3523983	29,39336745	0,163937213	0,09391229	12,50530672
Hasta23	10,29985228	10,26680705	<0.000	2,066070376	401,852701
Hasta24	99,24591147	99,18588062	3,142169798	0,927853424	38,60540795

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Hasta25	152,8101655	169,7621362	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta26	46,33988362	4,542477378	<0.000	<0.000	0,091940545
Hasta27	174,6701034	36,79563857	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta28	69,21088564	30,60588973	<0.000	0,356866701	<0.000
Hasta29	81,66916489	30,64940668	<0.000	0,033808424	<0.000
Hasta30	22,96006896	100,3714616	<0.000	0,026295441	<0.000
Hasta31	68,21992056	29,11399414	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta32	19,73641508	17,55941464	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta33	65,28570782	6,746513222	<0.000	0,112694748	<0.000
Hasta34	275,30403	139,8329387	0,119656697	0,026295441	<0.000
Hasta35	20,17950777	14,44002536	0,041210964	1,778072687	<0.000
Hasta36	198,7659017	18,96476331	0,041875657	0,056347374	<0.000
Hasta37	168,3037022	10,16403365	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta38	244,4189047	40,79782851	0,021536052	<0.000	1,00924569
Hasta39	196,2494973	36,33554951	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta40	60,89977554	39,98895491	0,270409061	7,956549714	90,43334432
Hasta41	141,4934388	549,1227558	0,41478436	1,262181175	2,418125587
Hasta42	80,03504238	43,12316848	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta43	71,25505226	53,94310314	0,114870908	0,664899012	16,53943906
Hasta44	43,44985857	29,29132396	0,253658798	0,123964223	<0.000
Hasta45	7,389704351	25,49508269	0,105034782	2,291459872	156,4952703
Hasta46	38,26680357	7,495104792	0,264426824	0,308032311	<0.000
Hasta47	42,5850022	33,89588932	0,20206666	0	2,942743187
Hasta48	34,60439935	112,3840312	0,551721745	0,029217157	21,25859893
Hasta49	126,9731498	28,7292272	0,122835259	0,010017311	<0.000
Hasta50	61,57176312	18,78528216	0,47622193	4,038341157	<0.000
Hasta51	<0.000	28,71199398	0,327850497	0,863993066	34,1344773
Hasta52	79,61416317	44,45939141	0,067798682	<0.000	25,7267415
Hasta53	32,13729223	18,45092569	0,419976941	<0.000	11,95760315
Hasta54	39,29710797	13,05835938	0,031107631	<0.000	21,63515188
Hasta55	65,69687016	41,29425664	0,058625919	37,29959493	18,72943473
Hasta56	21,98745233	22,89940673	0,053828165	3,658935506	21,65850311

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Hasta57	17,67402087	27,67662073	0,38049418	1,870732813	26,04503996
Hasta58	25,80004227	22,82157586	<0.000	0,090155798	15,58837901
Hasta59	1,981441251	4,287192402	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta60	90,88463976	15,43836841	0,063411708	<0.000	23,20981024
Hasta61	80,4779489	54,42116927	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta62	33,63782136	32,81213114	<0.000	<0.000	36,11778892
Hasta63	45,6445155	26,58427682	<0.000	<0.000	24,84330324
Hasta64	26,16948354	77,4788817	0,247676562	<0.000	16,99167657
Hasta65	55,11979684	67,39803013	<0.000	0,462048466	29,7283202
Hasta66	14,02874799	<0.000	0,053852094	<0.000	<0.000
Hasta67	201,6782635	5,808434868	0,418792459	8,662807698	<0.000
Hasta68	346,5885771	<0.000	0,32186826	1,194564327	<0.000
Hasta69	12,0075609	<0.000	0,215372484	0,601038655	<0.000
Hasta70	32,65070297	<0.000	0,186669712	0,108938256	<0.000
Hasta71	12,55809706	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta72	160,5722118	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Hasta73	65,80713732	<0.000	0,374926711	13,04817355	<0.000
Hasta74	9,943145064	<0.000	0,173508792	1,243398717	<0.000
Hasta75	38,45926752	50,19553719	0,251971808	0,110485047	<0.000

Tablo 8. Kontrol grubuda ölçülen ağır metal düzeyleri

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Sağlıklı1	200,2861703	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı2	367,5702098	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı3	359,0116757	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı4	442,3955535	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı5	1429,245314	70,05226238	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı6	385,9899582	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı7	335,1393807	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı8	204,3871277	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı9	135,9564801	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı10	150,5327043	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı11	220,1773278	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı12	202,6689374	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı13	193,9174698	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı14	39,35657016	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı15	176,5850599	5,406833555	<0.000	<0.000	9,158173198
Sağlıklı16	0,330222812	10,04355133	<0.000	1,363606448	28,9273211
Sağlıklı17	17,90589815	14,01531534	<0.000	0,033808424	8,545927636
Sağlıklı18	32,48911019	31,088254	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı19	43,27400452	21,39764825	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı20	0,41330727	52,09426665	<0.000	<0.000	25,02831275
Sağlıklı21	27,2821967	14,97135947	<0.000	0,127720714	12,01714877
Sağlıklı22	83,41215309	62,1671965	<0.000	<0.000	31,43566633
Sağlıklı23	<0.000	6,222717044	<0.000	0,105181765	37,42008557
Sağlıklı24	214,1752558	27,4215188	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı25	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000	4,238148972
Sağlıklı26	<0.000	<0.000	<0.000	<0.000	30,63886784
Sağlıklı27	105,6227699	64,23194662	<0.000	<0.000	36,23509258
Sağlıklı28	<0.000	10,35311894	<0.000	2,982729455	<0.000
Sağlıklı29	95,60753299	91,08267069	<0.000	16,64234714	18,3841693

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Sağlıklı30	63,39989402	19,22673164	<0.000	5,17143676	<0.000
Sağlıklı31	178,4293052	19,64693336	0,338618523	<0.000	104,2107643
Sağlıklı32	25,27312838	17,44340899	<0.000	13,1221013	<0.000
Sağlıklı33	138,5399046	3,682012575	0,139996302	0,725002877	14,07332498
Sağlıklı34	348,8108996	41,80395205	0,352975891	<0.000	34,95586958
Sağlıklı35	80,90289151	18,86120124	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı36	83,17806192	25,08233869	0,041875657	<0.000	<0.000
Sağlıklı37	101,0310883	17,50090053	0,028698783	<0.000	78,32575631
Sağlıklı38	170,5386934	24,66373803	0,343416277	1,600265419	75,97807358
Sağlıklı39	37,7186571	15,65507522	0,319475366	<0.000	89,93647532
Sağlıklı41	128,2282961	26,55936253	0,367333259	<0.000	2842,853531
Sağlıklı42	171,4474311	125,9690243	0,222551168	<0.000	134,5446834
Sağlıklı43	357,9315173	24,65362995	0,288367735	<0.000	12,73965058
Sağlıklı44	189,0223538	22,96520756	<0.000	<0.000	32,36014969
Sağlıklı45	135,543854	33,06740745	0,007178684	<0.000	20,96511531
Sağlıklı46	184,8349224	11,10558117	0,38287511	1,739255608	7,020417734
Sağlıklı47	15,35045778	1,939083825	<0.000	0,161529139	32,25815442
Sağlıklı48	62,17976731	6,477256286	<0.000	<0.000	17,54095211
Sağlıklı49	<0.000	0,838719887	<0.000	<0.000	561,5865663
Sağlıklı50	187,0646282	68,82674738	<0.000	<0.000	24,36449882
Sağlıklı51	261,1888685	221,6127038	0,934497151	4,51541559	11,43781995
Sağlıklı52	110,9138721	23,61443313	<0.000	0,277980378	17,32796026
Sağlıklı53	55,94919112	12,29174516	<0.000	0,060103865	6,290450704
Sağlıklı54	171,2389343	78,29432453	<0.000	0,02253895	12,32565559
Sağlıklı55	54,96624112	20,43134689	<0.000	3,90310746	4,876488547
Sağlıklı56	116,2833013	16,09905116	<0.000	0,35311021	12,427403
Sağlıklı57	170,3596257	106,6730061	<0.000	0,308032311	<0.000
Sağlıklı58	34,30562406	67,32176869	<0.000	0,931609915	<0.000
Sağlıklı59	334,5780497	226,6930348	<0.000	0,135233697	<0.000
Sağlıklı60	39,01167408	14,88749833	<0.000	3,091630146	<0.000
Sağlıklı61	303,9831377	32,65917928	0,011976438	0,247928445	<0.000
Sağlıklı62	71,97121347	14,01731526	<0.000	<0.000	<0.000

	Mn	**Cu**	**Cd**	**Hg**	**Pb**
	Conc.[ppb]	Conc.[ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]	Conc. [ppb]
Sağlıklı63	15,63991295	64,0846032	<0.000	0,450778991	<0.000
Sağlıklı64	245,0164327	18,72275239	<0.000	0,041321408	<0.000
Sağlıklı65	38,49193476	14,65600226	0,250081421	0,199094054	<0.000
Sağlıklı66	67,58395969	35,95067147	<0.000	<0.000	<0.000
Sağlıklı67	55,77491372	221,1562674	0,258456552	0,293006344	<0.000
Sağlıklı68	39,52458491	137,1410232	11,27738948	0,056347374	<0.000
Sağlıklı69	47,47955363	35,48434725	0,240509842	<0.000	<0.000
Sağlıklı70	1,751316422	26,85693739	<0.000	0,030051933	<0.000
Sağlıklı71	113,0595265	35,9099239	0,150776292	<0.000	<0.000
Sağlıklı72	323,0767799	19,45446967	0,320659849	0,067616849	18,89856477
Sağlıklı73	24,8973915	31,24074976	0,06940591	<0.000	<0.000
Sağlıklı74	74,82093235	64,9834055	0,554002971	0,030051933	1,27391679

Tablo 9. Grupların demografik verileri ve biyokimyasal sonuçlarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	31±10.7	31.9±12.7	>0.05
Cinsiyet (K/E)	41/34	30/44	>0.05
Mn	58.5±39.2	57.3±44.1	>0.05
Cu	34.9±22.5	21.6±21.9	**<0.05**
Cd	0.11±0.14	0.06±0.13	**<0.05**
Hg	0.5±0.6	0.13±0.3	**<0.05**
Pb	31±10.7	31.9±12.7	**<0.05**

Tablo 10. Hastaların ağır metal oranları ile çeşitli özelliklerinin karşılaştırılması

		Mn	Cu	Cd	Hg	Pb	p değeri
Aile Öyküsü	VAR	63.4±40,1	34.2±24	0.13±0.1	0.42±0.5	15.2±10.4	>0.05
	YOK	53.8±38.4	35.4±21.5	0.10±0.1	0.57±0.6	15.2±12	
Hastalık Süresi	<7 yıl	58.5±39.3	33.4±20.2	0.12±0.1	0.6±0.6*	15.2±12.2	>0.05
	> 7 yıl	58.4±40	38.2±27.4	0.10±0.1	0.2±0.3*	15.1±7.5	
Atak Sayısı	< 10	58.1±39,8	27.2±22	0.18±0.16	0.75±0.7	17.5±10.1	>0.05
	10 – 20	45.3±42,9	31.2±16.9	0.04±0.1	0.5±0.6	23.8±9.2	
	20-30	59.3±37.4	33.2±17.8	0.13±0.16	0.6±0.7	18±8.9	
	>30	65.5±38.9	43.3±28.5	0.11±0.12	0.3±0.4	15.3±11.4	
Aktif Ülser	VAR	56.5±36.2	35.3±22	0.1±0.14	0.4±0.5*	15.2±11.5	>0.05
	YOK	75.7±60.8	30.4±29.5	0.18±0.16	1.3±0.2*	14.9±8.5	
Yaşadığı Yer	KÖY	48.8±32.8	27±13.1	0.05±0.06*	0.5±0.7	8.8±7.3*	< 0.05
	KENT	60.8±40.5	36.8±24	0.13±0.16*	0.5±0.6	16.9±11.4*	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmayan RAS'ın tükürükte ağır metal birikimi ile ilişkisini inceledik. Hasta grubunda kontrol gruba göre anlamlı oranda yüksek bulduğumuz Pb, Cd, Hg ve Cu düzeyleri neticesinde ağır metallerin etyolojide rol oynayabileceği hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz.

RAS, tekrar eden ağrılı ülserlerle seyreden ağız mukozasının en sık rastlanılan hastalığıdır. RAS genel olarak; minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfta incelenebilir. Hastalığın toplumlara göre prevalansı değişkenlik göstermekte ve en düşük %5 en yüksek %60 olarak bildirilse de ortalama %20 olarak kabul edilmektedir.

Ülkemizde 11.360 kişi ile yapılan bir çalışmada, çalışma esnasında lezyon varlığı olanlar %2,7, iki yıllık öyküsü olanlar %22,8, toplam RAS görülme sıklığı ise %25,5 olarak bildirilmiştir. [171] Bölgemizde ise Miloğlu ve ark. 7500 kişi ile yaptıkları bir çalışmada hastalığın prevalansını %0,73 olarak bildirmişlerdir. [172]

Hastalık her yaştan insanı etkiler. Ancak vakaların yaklaşık %80'inde ülseratif epizodlar ilk olarak, 30 yaşından önce ve özellikle de çocukluk döneminde ortaya çıkar.[20,21, 26,27] Bizim çalışmamızda da hastaların %78,6' sında (59 hasta) hastalık 30 yaşından önce başlamış olup kalan %21,4 'ünde (16 hasta) 30 yaşından sonra başlamıştır.

Her iki cinsiyeti etkileyen hastalık, kadınlarda daha sık görülmektedir. Bizim çalışmamızda da 75 hastanın 41'i (%54,6) kadın 34'ü (%45,4) erkek idi.

Etyolojisi henüz net olarak tanımlanamamış olan RAS için; genetik, travma, malnutrisyon, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, immün yetmezlik yapan durumlar, endokrinolojik bozukluklar ve stres suçlanan faktörlerdendir.

RAS etyolojisinde genetik predispozisyon uzun yıllardır tartışılmaktadır. Hastaların % 40'tan fazlasında birinci derece yakınlarında aft hikâyesinin var olduğu saptanmıştır. Aile öyküsü varlığında aftların ortaya çıkış yaşı daha erken yaşlara inmekte ve daha şiddetli seyretmektedir. Bizim çalışmamızda hasta grubun 35'inde ailede oral aft öyküsü pozitifti. Bunlardan 10 tanesinde yılda 30 ve üzeri atak geçirme öyküsü vardı. Aile hikâyesi negatif olan 40 hastanın ise 13 tanesi yılda 30 ve üzeri atak geçirmekteydi.

Ülkemizde 19-23 yaş aralığındaki bireyler üzerinde yapılmış bir çalışmada, ailede aft öyküsü olan kişilerde lezyon sıklığının fazla olduğu saptanmıştır. [52] Bizim çalışmamızda ise aile hikâyesi pozitif olanlarla olmayanlar arasında belirgin bir fark gözlenmedi. Çalışmamızda ailede oral aft hikâyesi pozitif olan 13 hastada (%37,4) hastalık süresi yedi yıldan uzunken, aile hikâyesi negatif olanlarda ise on hastada (%25) yedi yıldan uzundu.

Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise RAS hastalarının % 12,8'inde travmanın oral aftlara neden olduğu belirtilmiştir.[173]

Bir çalışmada, RAS'lı hastalarda diş dolgusunun anlamlı olarak daha fazla bulunduğu, implantın ise aftta koruyucu etkisi olduğu saptanmıştır. Ayrıca günde en az 1 kez diş fırçalama alışkanlığı olanlarda aft sıklığının daha yüksek olmadığını bildirmişlerdir.[52] Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların 10'unda (%13,3) dental tedavi -dolgu, kanal tedavisi, diş protezi- öyküsü bulunmaktaydı.

RAS, etyolojisinde mikrobiyal faktörlerden üzerinde en çok araştırma yapılan iki konu hastalığın oral mikrobiyom ve Helikobakter pylori ile ilişkisidir. Yapılan çalışmalarda RAS'lı hastaların ve kontrol grupların inflame olmayan yani lezyonsuz oral mukoza bölgelerinden PCR yöntemi ile bakteriyel DNA'lar tespit edilmiş ve bunlar karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grupların oral mikrobiyomunda farklılıklar tespit edilmiş olup en belirgin farklılığın numune alımı sırasında aktif lezyonu olan hastalarda olduğu belirtilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının mikrobiyotaları her ne kadar farklılık gösterse de, bu farklılığın anlamlı düzeyde olmadığı saptanmış ve moleküler temelli çalışmalarla RAS'ta tek başına bakteriyel etiyoloji desteklenememiştir. [48]

Bir çalışmada; bukkal mukozanın normal mikrobiyom dengesinin bozulmasının lezyonları tetiklediğini ve lezyon varlığının da mikrobiyomu değiştirdiğini söylemişlerdir. [5]

RAS'lı hastaların aktif lezyonlarından ve dil mukozalarından örnek alınarak yapılan bir çalışmada; PCR ile Helicobacter Pylori araştırılmış ve hem lezyondan hem de dil mukozasından alınan örneklerde sadece 2 hastada (%4,5) pozitif sonuç elde edilmiştir. Kontrol grubunda ise 3 kişide (%20) pozitif sonuç bulunduğu ve dolayısıyla ikisi arasında anlamlı bir bağ kurulamadığı belirtilmiştir. [7]

Yüz kırk altı hasta ile yapılan bir çalışmada, H. Pylori'nin etyolojide muhtemel etken olabileceği gösterilmiştir. [9] Dental plaktan materyal alınarak yapılan başka bir çalışmada ise H. Pylori kolonizasyonu ve hızlı üreaz testi ile H.pylori varlığı araştırılmış sonuç olarak H. Pylori'nin etyolojide rol oynayabileceği bildirilmiştir.[8]

Ülkemizde RAS hastalarında yapılmış başka bir çalışmada, gastrik mukozadan endoskopi yoluyla alınan materyallerde hastaların %83'ünde, kontrol grubunun %64'ünde H. Pylori varlığı histopatolojik olarak gösterilmiş ve bu farkın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun antikor düzeyleri de karşılaştırılmış fakat anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gastroözofagial reflü yoluyla gastrik *H. Pylori'nin* oral mukozaya ulaşarak hastalığın patogenezinde rol alabileceği de bu çalışmada öne sürülmüştür. [173]

RAS etyolojisinde, viral enfeksiyonlar da uzun zamandır tartışılan bir konudur. HHV ailesinin üyeleri olan HSV, CMV ve EBV'nin etyolojide rol oynadığını raporlayan çalışmalar mevcuttur. [174] [175] [176] Ülkemizden yapılan bir çalışmada, RAS'lı hastalarda HSV-1, CMV ve EBV IgG antikor titreleri ELİSA yöntemi ile ölçülmüş, HSV-1 ve CMV titrelerindeki yükseklik ile aft sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, EBV ile artmış sıklık arasında anlamlı bir istatiksel parametre saptanamamıştır. Bu durumun, RAS'ta lokal bir latent herpes virüs reaktivasyonu ile lezyonların ortaya çıktığı ve ülserlerin virüsle enfekte olan bireyin immün yanıtının ağız mukozası epitel hücrelerinde klinik bir yansıması olabileceği belirtilmiştir. [177]

RAS'ın menstrüasyon, menopoz ve gebelik ile ilişkisi konusunda yapılmış sonuçları çelişkili olan birçok çalışma mevcuttur. Gebelik sırasında hastalığın remisyona girdiği ve lohusalıkta alevlenme yaşandığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Kadınların %10'u ilk aft atağını 50-59 yaşları arasında geçirir fakat menopoz ve RAS arasında kanıtlanmış bir ilişki gösterilememiştir.[39] [178] [179] Bir çalışmada, kadınlarda menstruasyonun %8,6 oranında aftlarla ilişkili olduğu belirtilmiştir. [173]

İlaçların RAS etyolojisindeki rolünü destekleyen ve ilaca bağlı gelişen olgular bildirilmektedir. Seksen hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %66.25'inde ilaç kullanımının saptandığı ve en sık saptanan ilacın NSAİ'lar olduğu belirtilmiştir. [180] Çalışmamızda kronik hastalığı olanlar ve sistemik ilaç kullananlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Sigara ve dumansız tütün kullanımının diğer predispozan faktörlerin aksine RAS oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Bir çalışmada, RAS tanılı 34 hasta, diğer cilt hastalıkları nedeniyle başvuran 115 hasta ve aft hikayesi olmayan 20 sağlıklı bireyin sigara alışkanlığı sorgulanmış, literatürle uyumlu olarak sigaranın RAS'ta olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir.[181] Sonuç olarak literatürde RAS ile nikotin arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hatta lezyonların tedavisinde terapötik dozdaki saf nikotin uygulamasının faydalı olabileceği fakat bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. [182] [183] Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların 66'sı (%88) sigara kullanmazken, dokuz tanesi (%12) sigara içicisiydi.

RAS etyolojisinde serum demir, ferritin, çinko, folat, B1, B2, B6 ve B12 vitamin eksikliğinin etyolojide bir rolü olduğu yönünde genel görüş mevcuttur. Yakın zamanda 517 RAS hastası ve 187 sağlıklı birey ile yapılan bir çalışmada, hematolojik eksikliklerin hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdiği bildirilmiştir. [184] Bazı yazarlar. hematolojik eksiklik saptadıkları RAS hastalarında verilen replasman tedavisi ile başarılı sonuç elde ettiklerini bildirmişlerdir.[185] Başka bir çalışmada ise RAS'lı hastların %11.6'sında ferritin, %3.2'sinde vitamin B12 düşüklüğü saptanmış ve RAS tanısı düşünülen hastaların hematolojik testlerinin yapılmasını önermişlerdir. [186] Ülkemizde yapılmış bir çalışmada da yine sonuçlar kontrollere göre anlamlı bulunmuş ve vitamin B12 eksikliğinin ön planda olduğu belirtilmiştir.[69]

Otuz üç ve 90 hasta ile yapılan iki farklı çalışmada ise serum ferritin, demir, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde kontrollere göre anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. [70] [187]

Sinnamik aldehit ve benzoik asit gibi gıda katkı maddelerinin de aftöz lezyonları tetikleyebileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur. [188] Konuyla alakalı yapılan bir çalışmada 24 hasta ve 22 sağlıklı birey ile oluşturulan gruplara gıda katkı maddelerine yönelik patch test uygulanmıştır. Yirmi bir hasta ve üç sağlıklı bireyde pozitif sonuç alarak gıda katkı maddelerinin RAS oluşumunda rolü olabileceği desteklenmiştir. [73]

RAS tedavisi topikal ve sistemik ajanlarla sempomatik olarak yapılır. Tedavide kullanılan başlıca ilaçlar antienflamatuarlar, antimikrobiyaller, anestezikler ve immun modülatörlerdir. Topikal ilaçlar, uygulama kolaylığı, etkin olması ve yan etki riskinin

düşük olması nedeniyle RAS'te tedavinin birinci basamağını oluşturur. Şiddetli ve sık tekrarlayan aftöz lezyonları olan hastalarda topikal tedavilerin yeterli olmadığı durumlarda hastalığı kontrol altına alabilmek için sistemik tedaviler gerekebilir.

Çalışmamızda yeni tanı alan 17 hasta hiçbir tedavi kullanmamıştı. Topikal tedavi (klorheksidin glukonat gargara, triamsinolon asetonid orobaz pomad, diklofenak sodyum-triamsinolon asetonid jel) kullanan 41 hastadan 21'i tedaviden fayda görürken, kalan 20 kişi fayda görmemiştir. Vitamin B_{12}, Fe, D vitamini replasmanı yapılan 13 hastadan sekizi bu tedavilere olumlu yanıt verirken, beş hasta ise fayda görmemiştir. Topikal tedavilerden fayda göremediği için Kolşisin kullanan 14 hastanın 11'i bu tedaviden fayda görürken, üçü ise Kolşisin'e de yanıt vermemiştir.

Gerçekte ağır metal terimi yoğunluğu 5g/cm^3'den daha büyük olan metaller için kullanılır. Tıpta ise ağır metal terimi, metallerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın organizma için toksik özellik taşıyan metaller için kullanılır. [11]

Ağır metallere 60'tan fazla element örnek verilebilirse de en çok tanınan ve en sık rastalanan; Mn, Hg, Pb, Co, Cd, Cu, Cr, Fe, Ni, Zn ve Ag elementleridir. [11] [12] [13] [14] Fe, Zn, Cu, Se ve Ni gibi bazı ağır metallerin organizmada belirli bir konsantrasyonda bulunması gereklidir ve belli bir konsantrasyondan sonra toksik etkileri ortaya çıkar. Cd, Hg ve Pb gibi bazı ağır metallerin ise başlangıç konsantrasyonlarından itibaren toksik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Özellikle Cd ve Hg 0,001-0,1 ppm gibi oldukça düşük konsantrasyonlarda bile toksik etki gösterebilir. [15]

En fazla toksik etki gösteren ağır metallerin başında Hg, Pb, Cd ve Cu gelmektedir.[11] Çalışmamızda hastaların tükürük örneklerinde bakılan Hg, Pb, Cd ve Cu düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, Mn değerleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Ağır metaller çeşitli yollarla vücuda alınabilir. Vücuda girdikten sonra birikim yoluyla zararlarını ortaya çıkarırlar. Solunan havadan inhalasyon yolu ile doğrudan kan dolaşıma katılır. İçilen su ve yenilen gıdalarla geçenler ise dolaylı olarak etkiler. [16] Alındıkları yol, birikim yaptıkları dokunun türünü etkilemekle beraber toksik etkilerinin yarattığı etkileri de yönlendirmektedir.[189,190]

Son yüzyılda sanayileşme ve kentleşmenin hızla artmasının bir sonucu olarak biyolojik ortamların ve besin kaynaklarının kirliliği artmıştır. Çalışmamızda da kentte

yaşayan hastaların Cd ve Pb seviyelerinin köyde yaşayan hastalara oranla anlamlı derecede yüksek olduğu izlenmiştir.

Bazı yazarlara göre egzoz gazları sonucu ortama salınan ağır metaller gıda zincirinde yer alıp organizmalarda birikerek problemlere yol açar. Egzoz gazı kaynaklı ağır metallere maruziyet sadece inhalasyon yoluyla olmamaktadır. Havadan yağışlarla toprağa geçen ağır metaller buradan süzülerek taban suyuna ve akarsulara karışmaktadır. Sulama suyu olarak kullanıldığında ise tarım ürünlerine geçerek diğer bir alım yolu ile vücuda girmektedir.[191] [192]

Yapılan sera deneme çalışmasında domatese tuz ve mineral içeriği yükseltilmiş çamurun uygulanmasıyla bitkide insan sağlığı için verilen sınırın üstüne çıkan miktarda Pb ve Cd içeriği tespit edilmiştir. Bu şekilde üretilmiş tarım ürünlerin tüketilmesi de toksik maruziyetin kaynaklarından birisidir.[193]

Günümüzde özellikle plastik maddelerle kaplı veya teneke kutulardaki hazır gıdaların tüketiminin artmasının bir sonucu olarak da ağır metal maruziyeti yaşanmaktadır. Yapılan çeşitli araştırmaların sonuçları incelendiğinde teneke kutularda satışa sunulan ve özellikle asit içeriği yüksek olan gıda maddelerinde, teneke kutuda satılmayanlara göre Pb, Sn, Cd ve Fe metallerinin miktarında artış olduğu saptanmıştır.[194, 195]

Kolombiya'da yapılan bir çalışmada yerel oyuncak mağazalarından 96 adet farklı renklerdeki oyuncak alınmış ve bu oyuncaklardaki Pb düzeyi incelenmiştir. Bazı oyuncaklardaki Pb düzeyi Amerika'daki yasal sınırın üstünde bulunmuş ve bu oyuncaklarla temasın çocuklarda Pb maruziyetinin önemli bir yolu olduğu vurgulanmıştır. [196]

Çeşitli yollarla ağır metallere maruziyet sonucunda bu metaller organizmada birikir ve bu dokularda bazı hasara neden olurlar. Meydana getirdikleri hasar sonucunda bazı hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilirler. Bu nedenle infertilite, erken gebelik kayıpları, otizm, Alzheimer hastalığı, nazal polip, yarık dudak ve damak gibi etyolojisi tam olarak bilinmeyen hastalıkların ağır metal maruziyeti ile ilişkisi konusunda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Erkek infertilitesi üzerinde ağır metallerin rolü ile ilgili yapılmış bir çalışmada, erkeklerden alınan sperm örnekleri üzerine Cd, Cu ve Merkür eklenmiş ve 6 saatlik

inkübasyon sonrası spermlerin ileri hareketlerinin, penetrasyonunun ve motilitesinin azaldığı gözlenmiştir.[17]

Başka bir çalışmada 26 yenidoğandan alınan saç örneklerinde Pb düzeyi incelenmiştir. Pb düzeyi yüksek olan hastalar 6 yaşında McCarthy Ölçeği ile (McCarthy Scales of Children's Abilities) tekrar değerlendirilmiş ve bu hastaların motor ve algısal yeteneklerinin olumsuz etkilendiği bildirilmiştir. [197]

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnhalasyon, sindirim ve deri yolu ile organizmada biriken ağır metaller tüm sistemleri etkilemektedir. Etyolojisi bilinmeyen hastalıklarda 'ağır metal maruziyeti etyolojik bir faktör olabilir mi' sorusu son zamanlarda dikkat çekmektedir. Bizde yaptığımız çalışma ile etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olan RAS'ın tükürükte ağır metal birikimi ile ilişkisini inceledik. Hasta grubunda Pb, Cd, Hg ve Cu düzeyleri kontrol gruba göre anlamlı düzeyde yüksek sonuçlanmıştır. Bu sonuçların, tükürük bezlerinde veya oral mukozada biriken ağır metallerin RAS'ın etyopatogenezinde rol alabileceği hipotezini desteklediğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte çalışmamızda hasta sayısının sınırlı olması, tek başına tükürükte metal birikimin ağır metal maruziyetini yansıtmaması, kan ve tükürükte eş zamanlı ağır metal düzeylerinin bakılamamış olması gibi nedenlerden dolayı bu konuda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatineyiz.

KAYNAKLAR

1. Yigit S, Tekcan A, Rustemoglu A, Tumer MK, Kalkan G and Yerliyurt K. Investigation of CD40 gene rs4810485 and rs1883832 mutations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Archives of oral biology*. 2017; 74: 51-4.
2. Ślebioda Z, Krawiecka E, Rozmiarek M, Szponar E, Kowalska A and Dorocka-Bobkowska B. Clinical phenotype of recurrent aphthous stomatitis and interleukin-1β genotype in a Polish cohort of patients. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017; 46: 657-62.
3. Zhang Z, Li S and Fang H. Enzymatic antioxidants status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2017; 46: 817-20.
4. Najafi S, Mohammadzadeh M, Bidoki AZ, et al. HLA-DRB and HLA-DQB allele and haplotype frequencies in Iranian patients with recurrent aphthous stomatitis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2016; 15: 289-95.
5. Bankvall M, Sjöberg F, Gale G, Wold A, Jontell M and Östman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral microbiology*. 2014; 6: 25739.
6. Hijazi K, Lowe T, Meharg C, Berry S, Foley J and Hold G. Mucosal microbiome in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of dental research*. 2015; 94: 87S-94S.
7. Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S and Phornphutkul K. Detection of Helicobacter pylori in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *Journal of oral science*. 2003; 45: 107-10.
8. Gülseren D, Karaduman A, Kutsal D and Nohutcu R. The relationship between recurrent aphthous stomatitis, and periodontal disease and Helicobacter Pylori infection. *Clinical oral investigations*. 2016; 20: 2055-60.
9. Elsheikh MN and Mahfouz ME. Prevalence of Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2005; 131: 804-8.
10. Çağlayan AGDF and Yılmaz AB. Rekürrent Aftöz Stomatİtİslİ Hastalarda. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2008; 2008.
11. Özbolat G and Tuli A. Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016; 25: 502-21.
12. Aslam B, Javed I and Khan FH. Uptake of Heavy Metal Residues from Sewerage Sludge in the Milk of Goat and Cattle during Summer Season. *Pakistan veterinary journal*. 2011; 31.
13. Duffus JH. Heavy metals" a meaningless term. *Chemistry International*. 2001; 23.
14. Kahvecioğlu Ö, Kartal G, Güven A and Timur S. Metallerin çevresel etkileri-I. *Metalurji Dergisi*. 2003; 136: 47-53.
15. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *British medical bulletin*. 2003; 68: 167-82.
16. Öner F. Kırsal ve Kentsel Alanlarda Yaşayanlarda Nazal Konkalarda Ağır Metal Değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı*. Erzurum: Atatürk Üniversitesi, 2015.
17. Eggert-Kruse W, Rohr G, Jochum R, Adolph M and Runnebaum B. The effect of heavy metals on the in vitro interaction between human sperm and cervical mucus. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. 1992; 117: 1383-9.

18. Al-Saleh I, Shinwari N and Mashhour A. Heavy metal concentrations in the breast milk of Saudi women. *Biological trace element research*. 2003; 96: 21-37.
19. Chlopicka J, Zagrodzki P, Zachwieja Z, Krośniak M and Fołta M. Use of pattern recognition methods in the interpretation of heavy metal content (lead and cadmium) in children's scalp hair. *Analyst*. 1995; 120: 943-5.
20. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G and Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24: 667-73.
21. Scully C, Gorsky M and Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *The Journal of the American Dental Association*. 2003; 134: 200-7.
22. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007; 26: 728-32.
23. Jurge S, Kuffer R, Scully C and Porter S. Number VI recurrent aphthous stomatitis. *Oral diseases*. 2006; 12: 1-21.
24. Topkarcı Z. Zorlu Oral Hastalıklarda Güncel Tedavi: Rekürren Oral Aftozis. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2012; 46.
25. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA and Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology*. 2000; 18: 569-78.
26. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1997, p. 278-83.
27. McCullough MJ, Abdel- Hafeth S and Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2007; 36: 615-20.
28. Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G and Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2010; 110: e13-e8.
29. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis: an update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 1996; 81: 141-7.
30. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F and Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *American journal of otolaryngology*. 2006; 27: 229-32.
31. Kleinman DV, Swango PA and Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986- 87. *Community dentistry and oral epidemiology*. 1994; 22: 243-53.
32. Gönül M, Gül Ü, Çakmak SK and Kiliç A. Atopy in patients with recurrent apthouse stomatitis. *European Journal of Dermatology*. 2008; 18: 94-5.
33. Field E and Allan R. Oral ulceration–aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2003; 18: 949-62.
34. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T and Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 1992; 74: 455-8.
35. Porter S and Scully C. Aphthous stomatitis—an overview of aetiopathogenesis and management. *Clinical and experimental dermatology*. 1991; 16: 235-43.

36. Scully C and Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1989; 18: 21-7.
37. Chattopadhyay A and Shetty KV. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2011; 44: 79-88.
38. Crespo MdRR, del Pozo PP and García RR. Epidemiología de la patología de la mucosa oral más frecuente en niños Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 376-87.
39. Gülseren D. Rekürren Aftöz Stomatitin Periodontal Hastalıklar ve Helikobakter Pilori Enfeksiyonu ile İlişkisi. 2013.
40. Wray D, Graykowski EA and Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 283: 1569-70.
41. Stone O. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Medical hypotheses*. 1991; 36: 341-4.
42. Özmen İ and Koç E. TNF-Alfa Antagonistlerinin Psöriazis Dışı Dermatolojik Hastalıklarda Kullanım Alanları. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2009; 19: 201-9.
43. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS and Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence international*. 2000; 31.
44. Rivera- Hidalgo F, Shulman J and Beach M. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral diseases*. 2004; 10: 335-45.
45. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatologic clinics*. 2003; 21: 33-9.
46. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological research*. 2013; 69: 137-43.
47. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, et al. The human oral microbiome. *Journal of bacteriology*. 2010; 192: 5002-17.
48. Marchini L, Campos M, Silva A, Paulino L and Nobrega F. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral microbiology and immunology*. 2007; 22: 225-31.
49. GÜRLER A and ERDOĞAN FG. Preventive Medicine in Recurrent Aphtous Stomatitis and Behçet Disease. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology-Special Topics*. 2010; 3: 75.
50. Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanli A and Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behcet's disease: a controlled study. *Journal of clinical periodontology*. 2007; 34: 485-91.
51. Mumcu G and Ergun T. Oral Health and its Etiological Role in Behcet's Disease. *Turkderm*. 2009; 43: 39-41.
52. Erdoğan FG, Çakır GA, Gürler A, Elhan AH and Basku IU. Genç Yaş Grubunda Aftöz Stomatit Sıklığı ve Çeşitli Kişisel Değişkenler ile İlişkisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2011; 21: 63-8.
53. Lin S-S, Chou M-Y, Ho C-C, et al. Study of the viral infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes and infection*. 2005; 7: 635-44.
54. Ahmed SA, Dauphinee M, Montoya A and Talal N. Estrogen induces normal murine CD5+ B cells to produce autoantibodies. *The Journal of Immunology*. 1989; 142: 2647-53.

55. Verthelyi D. Sex hormones as immunomodulators in health and disease. *International immunopharmacology*. 2001; 1: 983-93.
56. Güngör Ş, Akbay G and Ekşioğlu M. Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Tetikleyici Faktörlerin Değerlendirilmesi. *Okmeydanı tıp dergisi*. 2014; 30: 26-9.
57. Shotts R, Scully C, Avery C and Porter S. Nicorandil-induced severe oral ulcerationA newly recognized drug reaction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1999; 87: 706-7.
58. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case–control study. *British Journal of Dermatology*. 2000; 143: 1261-5.
59. Healy C and Thornhilll M. An association between recurrent oro- genital ulceration and non- steroidal anti- inflammatory drugs. *Journal of oral pathology & medicine*. 1995; 24: 46-8.
60. Boulinguez S and Bonnetblanc J. Aphthae or painful ulcers induced by nicorandil. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2000; 29: 1828-32.
61. Reichert S, Antunes A, Trechot P, Barbaud A, Weber M and Schmutz J-L. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *European Journal of Dermatology*. 2000; 7: 132-3.
62. Gonzalez- Moles MA and Bagan- Sebastian JV. Alendronate- related oral mucosa ulcerations. *Journal of oral pathology & medicine*. 2000; 29: 514-8.
63. Macario-Barrel A, Tanasescu S, Courville P, et al. Mouth ulcers in patients receiving tacrolimus. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2001, p. 1327-9.
64. Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O and Guilhou J. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology*. 2004; 208: 49-54.
65. Mohamed S and Janakiram C. Recurrent aphthous ulcers among tobacco users-hospital based study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2014; 8: ZC64.
66. McRobbie H, Hajek P and Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine & Tobacco Research*. 2004; 6: 655-9.
67. Subramanyam R. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking–A possible hypothesis. *Medical hypotheses*. 2011; 77: 185-7.
68. Jacobi J, Jang JJ, Sundram U, Dayoub H, Fajardo LF and Cooke JP. Nicotine accelerates angiogenesis and wound healing in genetically diabetic mice. *The American journal of pathology*. 2002; 161: 97-104.
69. Piskin S, Sayan C, Durukan N and Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002; 16: 66-7.
70. Thongprasom K, Youngnak P and Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2002; 33: 872-7.
71. Aynali G, Ozkan M, Aynali A, et al. The evaluation of serum vitamin B12, folic acid and hemoglobin levels in patients with recurrent minor aphthous stomatitis. *Kulak burun bogaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat*. 2013; 23: 148-52.
72. Ogura M, Yamamoto T, Morita M and Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001; 91: 45-9.

73. Gülseren D, Hapa A, Ersoy- Evans S, Elçin G and Karaduman A. Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *International journal of dermatology*. 2017; 56: 302-6.
74. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y and Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014; 6: e168.
75. Nolan A, Lamey PJ, Milligan K and Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *Journal of oral pathology & medicine*. 1991; 20: 473-5.
76. Shim Y, Choi JH, Ahn HJ and Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral diseases*. 2012; 18: 655-60.
77. Gavic L, Cigic L, Biocina Lukenda D, Gruden V and Gruden Pokupec JS. The role of anxiety, depression, and psychological stress on the clinical status of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine*. 2014; 43: 410-7.
78. McCartan B, Lamey PJ and Wallace A. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine*. 1996; 25: 357-9.
79. Patil S, Reddy SN, Maheshwari S, Khandelwal S, Shruthi D and Doni B. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in the Indian Population. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014; 6: e36.
80. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A and Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2012; 41: 577-83.
81. Matute GR and Alonso ER. Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2011; 7: 323-8.
82. McCarty MA, Garton RA and Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatologic clinics*. 2003; 21: 41-8, vi.
83. Edgar NR, Saleh D and Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2017; 10: 26.
84. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN and Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *Journal of international oral health: JIOH*. 2015; 7: 74.
85. Scully C and Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008; 46: 198-206.
86. Messadi DV and Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatologic therapy*. 2010; 23: 281-90.
87. Durdu M, Baba M and Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 59: 958-64.
88. Muñoz- Corcuera M, Esparza- Gómez G, González- Moles M and Bascones- Martínez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers. *Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2009; 34: 289-94.
89. Özkaya E. Oral mucosal fixed drug eruption: characteristics and differential diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69: e51-e8.
90. Gerull R, Nelle M and Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a review. *Critical care medicine*. 2011; 39: 1521-32.
91. Aytuğar E and Namdar Pekiner F. Behçet hastalığı. 2011.

92. Disease ITftRotICfBs, Davatchi F, Assaad- Khalil S, et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the european Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28: 338-47.
93. McCallum D and Kinmont P. Dermatological manifestations of Crohn's disease. *British Journal of Dermatology*. 1968; 80: 1-8.
94. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM and Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2002; 94: 474-8.
95. Yu C, Gershwin ME and Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: a critical review. *Journal of autoimmunity*. 2014; 48: 10-3.
96. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F and Cirillo N. Oral aphthous- like lesions, PFAPA syndrome: a review. *Journal of oral pathology & medicine*. 2008; 37: 319-23.
97. Kılıç FKSŞ. Siklik Nötropeni ve Konjenital Nötropeni (Kostmann Hastalığı)-Derleme.
98. Wright DG, Dale DC, Fauci AS and Wolff SM. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine*. 1981; 60: 1-13.
99. Tüzün Y, Gürer M, Serdaroğlu S, Oğuz O and Aksungur V. Dudak ve Ağız Boşluğu Hastalıkları. *Dermatoloji kitabı*. 3: 1396-427.
100. Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *The American journal of the medical sciences*. 1997; 314: 330-2.
101. Pak S, Logemann S, Dee C and Fershko A. Breaking the Magic: Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome. *Cureus*. 2017; 9.
102. Bilgili SG, Karadag AS, Çalka Ö and Bayram İ. Sweet sendromu: 31 hastanin klinik ve laboratuvar bulgularinin degerlendirilmesi/Sweet syndrome: Clinical and Laboratory Findings of 31 Cases. *Turkderm*. 2013; 47: 33.
103. Arnold HL, Odom RB and James WD. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. WB Saunders Company, 1990.
104. Taiwo OO and Hassan Z. The impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the clinical features of HIV-related oral lesions in Nigeria. *AIDS research and therapy*. 2010; 7: 19.
105. Baccaglini L, Atkinson JC, Patton LL, Glick M, Ficarra G and Peterson DE. Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007; 103: S50. e1-S. e23.
106. Mosca NG and Rose AH. HIV-positive patients: dental management considerations. *Dental Clinics of North America*. 2006; 50: 635-57, viii.
107. Webster-Cyriaque J, Duus K, Cooper C and Duncan M. Oral EBV and KSHV infection in HIV. *Advances in dental research*. 2006; 19: 91-5.
108. Erturan İ and Yılmaz HH. HIV ile enfekte kişilerde sıklıkla gözlenen oral mukoza bulguları. *SDÜ Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2010; 1: 119-24.
109. Sugaya N, Martignago F, Pinto D and Migliari D. Recurrent Oral Eosinophilic Ulcers of the Oral Mucosa. A Case Report. *The open dentistry journal*. 2018; 12: 19.
110. RAngAnAtH SP and Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2016; 10: ZE08.
111. Woo S-B and Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *The Journal of the American Dental Association*. 1996; 127: 1202-13.

112. Ozden FO, Ozden B and Tunga U. Tekrarlayan aftöz ülserasyonlar ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Cumhuriyet Dental Journal*. 2008; 11: 118-25.
113. Demirbaş SŞKT. Tekrarlayan Aftöz Stomatit-Derleme.
114. Suter VG, Sjölund S and Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *Lasers in medical science*. 2017; 32: 953-63.
115. Yarom N, Zelig K, Epstein JB and Gorsky M. The efficacy of minocycline mouth rinses on the symptoms associated with recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, crossover study assessing different doses of oral rinse. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*. 2017; 123: 675-9.
116. Abbasi F, Raoof M, Khatami R, Shadman N, Borjian-Boroojeni F and Nazari F. Effectiveness of Amlexanox and Adcortyl for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2016; 8: e368.
117. Nasry SA, El Shenawy HM, Mostafa D and Ammar NM. Different modalities for treatment of recurrent aphthous stomatitis. A Randomized clinical trial. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2016; 8: e517.
118. Ofluoglu D, Ergun S, Warnakulasuriya S, Namdar-Pekiner F and Tanyeri H. An evaluation of the efficacy of a topical gel with Triester Glycerol Oxide (TGO) in the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis in a Turkish cohort: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2017; 22: e159.
119. Al-Sandooq TA, Al-Waiz MM, Kashmoola MA and Salman H. Differences between low level laser therapy and triamcinolone acetonide kenalog on healing of recurrent aphthous ulceration. *Annals of the College of Medicine Mosul*. 2008; 34: 35-41.
120. Köybaşı S. Tekrarlayıcı aftöz stomatit. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2006; 26: 319-6.
121. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M and Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of internal medicine*. 1994; 236: 341-3.
122. Jahromi NZ, Ghapanchi J, Pourshahidi S, Zahed M and Ebrahimi H. Clinical Evaluation of High and Low-Level Laser Treatment (CO2vsInGaAlP Diode Laser) for Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dentistry*. 2017; 18: 17.
123. Yilmaz HG, Albaba MR, Caygur A, Cengiz E, Boke-Karacaoglu F and Tumer H. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with Er, Cr: YSGG laser irradiation: A randomized controlled split mouth clinical study. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2017; 170: 1-5.
124. Ruah CB, Stram JR and Chasin WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1988; 114: 671-5.
125. Gatot A and Tovi F. Colchicine therapy in recurrent oral ulcers. *Archives of dermatology*. 1984; 120: 994-.
126. Altenburg A, Abdel- Naser M, Seeber H, Abdallah M and Zouboulis C. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007; 21: 1019-26.
127. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G and Vaillant L. Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2002, p. 1365-9.
128. Wahba-Yahav AV. Pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 33: 680-2.

129. Erol H, Pişkin G and Güney E. Tedaviye Dirençli Rekürren Aftöz Stomatitte Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliği. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 1996; 6: 57-61.
130. Afrasiabi M, Esmaeilinejad S, Asgary V, et al. A prospective study of laboratory findings in dapsone treated patients with Pemphigus vulgaris and foliaceus. *Biomedical Research*. 2017; 28.
131. Lynde CB, Bruce AJ and Rogers RS. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Archives of dermatology*. 2009; 145: 273-6.
132. Arbiser JL and Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 32: 241-7.
133. Kumar B, Kaur S, Kaur I and Gangowar D. More about clofazimine--3 years experience and review of literature. *Indian journal of leprosy*. 1987; 59: 63-74.
134. Querioz R, Souza A, Sampaio S and Melcihor E. Biochemical and hematological side effects of clofazimine in leprosy patients. *Pharmacological research*. 2002; 46: 191-4.
135. de Abreu MAMM, Hirata CHW, Pimentel DRN and Weckx LLM. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2009; 108: 714-21.
136. Vincent SD and Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis: literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1992; 74: 79-86.
137. Sun A, Wang JT, Chia JS and Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor- α level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *Journal of oral pathology & medicine*. 2006; 35: 111-6.
138. M'H H. Treatment of Behcet's disease with thalidomide. *Clinical rheumatology*. 1986; 5: 365.
139. Souteyrand P, Bonnetblanc M, Claudy M, Dallac S and Klene M. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol*. 1990; 126: 923-7.
140. Hutchinson V, Angenend J, Mok W, Cummins J and Richards A. Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha. *Molecular biotherapy*. 1990; 2: 160-4.
141. Hamuryudan V, Özyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome. Effects on long- term prognosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997; 40: 769-74.
142. Bilen H and Atasoy M. Dermatolojide Metotreksat Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2014; 7: 6-12.
143. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT and Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor α, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Archives of dermatology*. 1998; 134: 827-31.
144. O'neill I. Efficacy of tumour necrosis factor- α antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26: 231-5.
145. Robinson ND and Guitart J. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. *Archives of Dermatology*. 2003; 139: 1259-62.
146. Vujevich J and Zirwas M. Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis*. 2005; 76: 129-32.

147. Sánchez- Cano D, Callejas- Rubio J, Ruiz- Villaverde R and Ortego- Centeno N. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23: 206-.
148. Bowler RM, Beseler CL, Gocheva VV, et al. Environmental exposure to manganese in air: associations with tremor and motor function. *Science of the Total Environment*. 2016; 541: 646-54.
149. Bowler RM, Kornblith ES, Gocheva VV, et al. Environmental exposure to manganese in air: associations with cognitive functions. *Neurotoxicology*. 2015; 49: 139-48.
150. Kiaune L and Singhasemanon N. Pesticidal copper (I) oxide: environmental fate and aquatic toxicity. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology Volume 213*. Springer, 2011, p. 1-26.
151. Favier A. Is zinc a cellular mediator in the regulation of apoptosis. *Metal Ions In Bıology And Medıcıne-Internatıonal Symposıum-*. 1998, p. 164-7.
152. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R and Lomeli N. Copper transport. *The American journal of clinical nutrition*. 1998; 67: 965S-71S.
153. Watras CJ and Huckabee JW. *Mercury pollution integration and synthesis*. CRC Press, 1994.
154. Clarkson TW, Magos L and Myers GJ. The toxicology of mercury—current exposures and clinical manifestations. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349: 1731-7.
155. Tiritoğlu M, Köprülü H, Soyal A and Alpaslan G. Preklinik Öğrencilerinde Amalgam Dolgu Çalışmaları Öncesinde ve Sonrasında Kandaki (Eritrosit ve Plazmada) Cıva Düzeylerinin Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi ile İncelenmesi. *Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1992; 9: 81-90.
156. Akcan AB and Dursun O. Civa Zehirlenmeleri. *Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri*. 2008; 6.
157. Harada M. Minamata disease: methylmercury poisoning in Japan caused by environmental pollution. *Critical reviews in toxicology*. 1995; 25: 1-24.
158. Güler E and Eken A. Civa Zehirlenmesi ve Mesleki Olarak Maruz Kalma.
159. Akarlar Katıöz Y, Erdoğan S, Özkul Sağlam N, Çakır B, Ural L and Özçay S. Civa İntoksikasyonu.
160. Nordberg GF and Nordberg M. Biological monitoring of cadmium. *Biological monitoring of toxic metals*. Springer, 1988, p. 151-68.
161. Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF and Sager PR. *Biological monitoring of toxic metals*. Springer Science & Business Media, 2012.
162. Stwertka A. *A Guide to the Elements*. Oxford University Press, 2002.
163. Lee JS and White KL. A review of the health effects of cadmium. *American journal of industrial medicine*. 1980; 1: 307-17.
164. Karaer A, Tanrikut E, Urhan RG, Doğan UG, Bahar Ö and Önal Y. The role of the blood metal concentrations in the etiology of unexplained infertility. *Reproductive BioMedicine Online*. 2014; 28: S14-S5.
165. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Arsenic, cadmium, chromium and nickel in cancerous and healthy tissues from patients with head and neck cancer. *Science of the Total Environment*. 2013; 452: 58-67.
166. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, et al. Risk of laryngeal and nasopharyngeal cancer associated with arsenic and cadmium in the Tunisian population. *Environmental Science and Pollution Research*. 2014; 21: 2032-42.
167. Khlifi R, Trabelsi-Ksibi F, Chakroun A, Rebai A and Hamza-Chaffai A. Cytogenetic abnormality in exfoliated cells of buccal mucosa in head and neck cancer patients in

the Tunisian population: impact of different exposure sources. *BioMed research international*. 2013; 2013.
168. Erickson L and Thompson T. A review of a preventable poison: pediatric lead poisoning. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2005; 10: 171-82.
169. Çelik A, Abalı Y, Edgünlü G, Uzunoğlu S and Tirtom VN. İnsan saçında bulunan (Manisa İlinin üç farklı yerleşim bölgesinde) bazı ağır metallerin ICP-OES yöntemi ile tayini. *Ekoloji*. 2009; 19: 71-5.
170. Yıldız A. *Instrumnental analysis book.* Ankara: Hacettepe University Publication,, 1993, p.378.
171. Çiçek Y, Çanakçi V, Özgöz M, Ertas Ü and Çanakçi E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *Journal of public health dentistry*. 2004; 64: 151-6.
172. Miloğlu Ö, Göreğen M and Altun O. Doğu Anadolu Bölgesindeki Rekürrent Aftöz Ülserasyon Sıklığı Ve Olası Risk Faktörleri. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2007; 2007.
173. Filiz EE, Öztürkcan S, Yüceyar H, Kandiloğlu AR and Şendil AZ. Rekürren aftöz stomatit etiyolojisinde Helikobakter pilorinin rolü. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2002; 12: 61-5.
174. Studd M, McCance D and 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. *Journal of medical microbiology*. 1991; 34: 39-43.
175. Pedersen A and Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *Journal of oral pathology & medicine*. 1993; 22: 64-8.
176. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan J and Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein- Barr virus with pre- ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behiçet's disease. *Journal of oral pathology & medicine*. 1998; 27: 168-75.
177. Özden F, Özden B, Lütfioğlu M and Açıkgöz G. Herpes Simpleks Virüs Tip-1, Sitomegalovirüs ve Epstein-barr Virüsleri ile Tekrarlayan Aftöz Ülserler Arası İlişki. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2013; 14.
178. McCartan BE and Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstetrics and gynecology*. 1992; 80: 455-8.
179. Sircus W, Church R and Kelleher J. Recurrent Apthous Ulceration of the Mouth: A Study of the Natural History, Aetiology, and, Treatment. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1957; 26: 235-49.
180. Atılganoğlu U, Su Ö, Turgut Erdemir A, Şeremet Erdoğan S and Ufacık H. Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2006; 40: 60-2.
181. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y and Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *International journal of dermatology*. 2000; 39: 358-60.
182. Kalantar Motamedi MR and Golestannejad Z. Use of pure nicotine for the treatment of aphthous ulcers. *Dental research journal*. 2015; 12.
183. Akarslan ZZ and Peker İ. Rekürrent aftöz stomatit oluşumunda sigara kullanımı ve nikotin bağımlılığının etkisi. *Acta Odontologica Turcica*. 2016; 33: 126-31.

184. Bao Z-X, Shi J, Yang X-W and Liu L-X. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*. 2018; 23: e161.
185. Wray D, Ferguson M, Hutcheon A and Dagg J. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 1978; 7: 418-23.
186. Porter S, Scully C and Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1988; 66: 41-4.
187. Olson J, Feinberg I, Silverman S, Abrams D and Greenspan J. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1982; 54: 517-20.
188. Gupta SK, Gupta R, Seth A, et al. Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity1. *The American journal of gastroenterology*. 1999; 94: 1808-12.
189. Farooq M, Anwar F and Rashid U. Appraisal of heavy metal contents in different vegetables grown in the vicinity of an industrial area. *Pakistan Journal of Botany*. 2008; 40: 2099-106.
190. Wang J and Chen C. Biosorption of heavy metals by Saccharomyces cerevisiae: a review. *Biotechnology advances*. 2006; 24: 427-51.
191. Geeson N, Abrahams P, Murphy M and Thornton I. Fluorine and metal enrichment of soils and pasture herbage in the old mining areas of Derbyshire, UK. *Agriculture, ecosystems & environment*. 1998; 68: 217-31.
192. Karataglis S. Estimation of the toxicity of different metals, using as criterion the degree of root elongation in Triticum aestivum seedlings. *Phyton*. 1987; 26: 209-17.
193. Topcuoglu S, Ergül H, Baysal A, Ölmez E and Kut D. Determination of radionuclide and heavy metal concentrations in biota and sediment samples from Pazar and Rize stations in the eastern Black Sea. *Fresenius Environmental Bulletin*. 2003; 12: 695-9.
194. Maduabuchi J-M, Nzegwu C, Adigba E, et al. Lead and cadmium exposures from canned and non-canned beverages in Nigeria: a public health concern. *Science of the Total Environment*. 2006; 366: 621-6.
195. İstanbulluoğlu H, Oğur R, Tekbaş ÖF and Bakir B. Süt ve süt ürünlerinde ağır metal kirliliği. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2013; 33: 410-9.
196. Mateus-García A and Ramos-Bonilla J. Presence of lead in paint of toys sold in stores of the formal market of Bogotá, Colombia. *Environmental research*. 2014; 128: 92-7.
197. Bonithon-Kopp C, Huel G, Moreau T and Wendling R. Prenatal exposure to lead and cadmium and psychomotor development of the child at 6 years. *Neurobehavioral Toxicology & Teratology*. 1986.

EKLER

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Sayı : B.30.2.ATA.0.01.00/115
Konu : Etik Kurul Kararı

09.06.2017

Sayın: Arş.Gör.Dr.Prof.Dr.Şevki ÖZDEMİR
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaların Tükrük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi"** isimli bilimsel tez çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için **Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan** izin alınması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	TELEFON	+90 442 234 65 11
	FAKS	+90 442 236 09 68
	E-POSTA	atatipetikkurul@gmail.com
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof.Dr.Şevki ÖZDEMİR
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Rekürren Aftöz Stomatitli Hastaların Tükrük Örneklerinde Ağır Metal Düzeylerinin Değerlendirilmesi**
KARAR BİLGİLERİ	**Toplantı Sayısı: 3 Karar No: 35**	**Tarih:** 09.06.2017
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. **Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.** Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Zeynep ÇAKIR
Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Üye

Prof.Dr.Hamidullah UYANIK
Üye

Prof.Dr.Zekai HALICI
Üye

Yrd.Doç.Dr.İlker İNCE
Üye

Yrd.Doç.Dr.Zahide KOŞAN
Üye

Emrah MELETLİOĞLU
Üye