

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİSLERİN TEDAVİSİNDE ÇİNKONUN YERİ

Dt. Yasin ÇİÇEK

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Recep ORBAK

91881

Doktora Tezi
Erzurum- 2000

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
SUMMARY.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD.....	17
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	47
KAYNAKLAR	48
EKLER	56

TEŞEKKÜR

Çalışmanın başından beri büyük ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli hocam Doç.Dr. Recep ORBAK'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarında değerli fikirlerinden yararlandığım ve yardımlarını gördüğüm Yrd.Doç.Dr.Varol ÇANAKÇI'ya ve Yrd.Doç.Dr.Adnan TEZEL'e teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarındaki yardımlarından dolayı uzman Yusuf DOĞRU'ya, istatistiki işlemlerden dolayı Prof.Dr.Ömer AKBULUT'a ve emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca manevi desteğini benden hiç esirgemeyen eşim Emine ÇİÇEK'e ise teşekkürü bir borç bilirim.



ÖZET

Rekürrent aftöz stomatitis (RAS) oral mukozanın yaygın, rekürrent, ağrılı ülseratif bir durumudur. RAS'ın tedavisi semptomatiktir ve tedavisinde farklı yöntemler uygulanmıştır. Bu çalışmanın amacı, RAS'ın tedavisinde çinko sülfatın kısa ve uzun dönem etkisini degerlendirmektir. RAS'ın teşhisi; lezyonun görünüşüne, lokalizasyonuna ve hasta anamnezine dayanarak yapılmıştır. Çalışmaya RAS minör lezyonlu 40 birey ve sağlıklı 20 birey dahil edildi. Hasta grubu tesadüfi yöntemle iki eşit gruba ayrıldı. Tüm bireylerin oral hijyen durumları Gingival İndeks (Löe ve Sillness, GI), Plak İndeks (Silness ve Löe, PI), Diştaşı Yüzey İndeksiyle (Ennever ve arkadaşları, CSI) değerlendirildi ve kan ile tükürük örnekleri herbir bireyden alındı. Bir gruptaki hastalara çinko sülfat (220 mg) verilirken diğer gruptaki hastalara plasebo (sakkaroz) verildi. Sağlıklı bireylere ilaç verilmedi. Hastalardan günde bir kez bir ay ilaçları almaları ve ilaçlar bittikten sonra kontrole gelmeleri istendi. Kan ve tükürük örnekleri iki hasta grubundan da tekrar alındı. Alınan birinci ve ikinci örneklerde serum çinko, serum albumin (ALB), serum alkaline phosphatase (ALP) ve tükürük ALP aktiviteleri incelendi ve sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı. % 42.5 hastanın başlangıç serum çinko seviyesi 95 µgr/dl'nin altında tesbit edildi. Çinko sülfat grubunda serum ALP aktivitesinde, serum ALB ve çinko seviyelerinde bir artış ($p<0.05$) ve RAS lezyonlarının rekürrent periotlarında bir azalma tesbit edildi ($p<0.01$). Sonuç olarak RAS'ın multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu söylenebilir ve çinko eksikliği önemli bir etiyolojik neden olabilir.

SUMMARY

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a common, recurrent, painful ulcerative condition of the oral mucosa. Treatment of RAS is symptomatic, and different methods has been used. The purpose of this study is to assess the short and long term effects of zinc sulphate in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. The diagnosis of RAS has been made on the basis of clinical appearance, location and patient history. Forty patients having RAS with minor lesions and twenty healthy subjects were included to this study. The patient group was randomly divided into two equal groups. Oral hygiene status of all subjects was evaluated by means of Gingival Index (Löe and Sillness, GI), Plaque Index (Silness and Löe, PI), Calculus Surface Index (CSI, Ennever and et al.), and blood and saliva samples were obtained from each person. Zinc sulphate (220 mg) was given to the patients in one group, while placebo (saccharose) to the other patient group. No medicine was given to the healthy subjects. The patients were asked to take the medicines once a day for a month, and to come to the clinic for control after they consumed the given medicines. Blood and saliva samples were obtained again from the two patient groups. Serum zinc, serum albumin (ALB), serum alkaline phosphates activity (ALP), and saliva ALP activity levels were measured from the first and second samples, and the results were statistically compared. It has been observed that initial levels of serum zinc were below 95 µgr/dl in 42.5 percent of the patients. In zinc sulphate group, an increase was noticed in serum ALP activity and the levels of serum ALB and zinc ($p<0.05$), and a decrease was noticed in the occurrence of recurrens period of RAS lesions ($p<0.01$). In conclusion, it can be stated that RAS has a multifactorial etiology, and zinc deficiency may be an important etiologic cause.

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. RAS'ın multifaktöriyel etkenleri	3
Tablo 2. RAS'ın tedavisinde tavsiye edilen yöntemler	10
Tablo 3. Başlangıçtaki tüm grupların tükürük ALP değerlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 4. Tüm grupların başlangıç serum ALP değerlerinin karşılaştırılması....	22
Tablo 5. Tüm grupların başlangıç serum ALB değerlerinin karşılaştırılması ...	22
Tablo 6. Tüm grupların başlangıç serum çinko değerlerinin karşılaştırılması...	23
Tablo 7. Tedavi sonrası plasebo ve çinko sülfat verilen grubun tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinko düzeylerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 8. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupta başlangıç ve tedavi sonrası grup içi tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinko değerlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen tüp grupta başlangıçtaki GI, PI, CSI değerleri	25
Tablo 10. RAS'lı bireylerin birinci derece çinkodan zengin hayvansal gıdalardan istifade durumları	32
Tablo 11. RAS'lı bireylerin ikinci derece çinkodan zengin hayvansal ve bitkisel gıdalardan istifade durumları.....	32
Tablo 12. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası aftların rekürrent durumları.....	36
Tablo 13. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupların tedavi öncesi ve sonrası aftların rekürrentlerinin Kolmogorov-Smirnov iki örnek testine göre karşılaştırılması.....	36

GİRİŞ

Rekürrent aftöz ülserasyon veya rekürrent aftöz stomatitis (RAS) oral mukozayı etkileyen yaygın hastalıklardan biridir.¹⁻⁵ Aft teriminin ilk kez Hippocrates tarafından kullanıldığı bildirilmesine rağmen, ilk klinik tanımının Von Mikulicz ve Kummel tarafından yapıldığı rapor edilmiştir.^{1,6,7}

Oral kavitenin ülseratif hastalıkları genellikle akut, kronik ve rekürrent olarak sınıflandırılmıştır.⁸ Rekürrent aftöz ülserler ise minör, major ve herpetiform olmak üzere üç ayrı klinik formda tanımlanmıştır.^{1,6,9-14} En çok görülen tip minör aftöz ülser olup bunu sırasıyla major aftöz ülser ve herpetiform ülser takip etmektedir.¹⁰

RAS daha çok labial ve bukkal mukozada, maksiller ve mandibuler sulkusda, ağzın tabanında, serbest dişetinde, dilin ön yüzeyinde, yumuşak damakta ve tonsiller bölgede görülmesine rağmen nadiren sert damak, yapışık dişeti ve dil dorsumunda da görülebileceği bildirilmiştir.^{1,9,10,15}

RAS'ın tedavisi semptomatiktir. Bu amaç doğrultusunda RAS tedavisi antimikrobiyal gargaralardan immün düzenleyici (immünmodülatör) ilaçlara kadar geniş bir yelpazeye sahiptir.

RAS'ın multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu bildirilmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar RAS'ın etiyolojisinde immün yetersizliği veya immün disfonksiyonu ön plana çıkarmıştır.^{2,4,9,16} Keza tedavide de immünmodülatör ilaçlardan istifade edilmiştir. Ayrıca immün sistemi destekleyici beslenmeye önem verilmiştir. Son on yıldır çinko minerali ve onun immünregülatör özellikleri büyük bir ilgi odağı olmuştur. Bu amaç doğrultusunda da çinko eksikliği ile RAS arasında ilişki gösterilmeye çalışılmıştır.¹⁷ Ancak yaptığımız literatür taramalarında gösterilen bu ilişkinin yeterli sayılamayacak metodlarla tesbit edildiği kanaatine varılmıştır. Bizim çalışmamızda güvenilir bir metodla bu ilişkinin doğruluğunun araştırılması ve rekürrent aftöz stomatitis de çinko tedavisinin kısa ve uzun dönem sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Rekürrent aftöz stomatitis yaşamlarının bazı dönemlerinde popülasyonun çoğunu etkileyen yaygın durumdur.¹⁸ Ağrılı ülserlerin sıklığı ve şiddeti hastadan hastaya değişir ve bireylerin günlük aktivitesini etkileyebilir.^{4,11,19}

Epidemiyoloji

Rekürrent aftöz stomatitis hekimlerin ve diş hekimlerinin çok yaygın olarak hastalarında gördüğü oral mukozal rahatsızlıklar arasındadır.¹⁰

RAS'ın toplumda en az 5 kişiden 1 kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir.⁴ Genel popülasyonda rapor edilen prevalansı % 5-66 arasında (ortalama % 20) değişmektedir.^{9,14} Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar prevalansın asker, medikal ve dental öğrenciler gibi seçilmiş gruplarda daha da arttığını ortaya koymuştur.^{20,21} Yapılan başka çalışmalarda ise hastalığın şiddet ve prevalansının sosyal sınıfla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{7,22}

RAS'ın popülasyonlarda görülme sıklığı değişik çalışmalarda farklı oranlarda tesbit edilmiştir. Lehner²³ ele aldığı popülasyonda bu oranı yaklaşık % 10.6-20.1 olarak verirken, Vincent ve arkadaşları¹⁵ % 20 olarak belirtmişlerdir. Meiller ve arkadaşları⁸ İngiltere ve Amerika Birleşik Devletlerinde bu oranı % 35-55 arasında olduğunu bildirmişlerdir.⁸ Axell ve Henricsson²⁴ İsveç toplumunda oranı biraz daha düşük bulmuştur (% 17.7). İncelediğimiz çoğu literatürde RAS'ın tüm popülasyonlarda prevalansının ortalama % 20 olduğu bildirilmiştir.^{2,3,9,15,25}

RAS'ın ırklara göre bir farklılık oluşturmadığı tesbit edilmiştir.¹

RAS her iki seks grubunu da etkilemektedir. Ancak yapılan çalışmalarda kadınlarda görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir.^{1,7,26} Brody ve arkadaşları²⁷ çalışmalarında RAS'ın kadınlarda erkeklerden 2/1 oranında daha fazla görüldüğünü vurgulamışlardır. Başka bir çalışmada hastaların % 56'sını kadınların oluşturduğu ve aftöz ülserlerin görülme pik yaşının ise ikinci dekat (10-19) olduğu rapor edilmiştir.¹¹

RAS çok farklı yaş gruplarında tesbit edilmiştir. Keza 5 yaşında görülebileceği gibi 65 yaşından sonrada görülebilir. Yapılan çalışmalarda RAS'ın 5 yaşından sonra daha sık

görülmesinin nedeninin çevresel faktörlerin enfeksiyonu artırması olarak yorumlanmıştır.^{1,11}

Etiyolojisi

RAS'ın kesin etiyolojisi bilinmemesine rağmen,^{2-4,11,25,28} genetik, kötü ağız hijyeni, allerji, travma, bakteriler, stres, beslenme yetersizliği, virüsler gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur(Tablo 1).^{1,5,8-10,16,19,29,30} Son çalışmalarda ise immün yetmezliğin primer etken olabileceği konusunda görüş birliği vardır.^{2,4,31}

Tablo 1. RAS'ın multifaktöriyel etkenleri

Lokal / oral faktörler

- Travma
- Tükürük bezi disfonksiyonu

Mikrobiyal

- Bakteriyal :Streptokoklar
- Viral : Varicella zoster, cytomegalovirus

Sistemik Faktörler

- Behçet hastalığı
- Crohn hastalığı
- Ülseratif kolit
- Siklik nötropeni
- Enflama kartilaj sendromlu ağız ve genital ülserler
- HIV enfeksiyonu
- Stres

Genetik

İmmünolojik

- Antikora bağlı hücre sitotoksitesi
- Lokalize T hücre disfonksiyonu

Nutrisyonel

- Gluten sensitif enteropatisi
 - Çinko, demir, folik asit eksiklikleri
 - Vitamin B1 , B2, B6, B12 eksiklikleri
-

Travma RAS'ı indükleyen bir faktördür.^{1,13} Sert gıda alımı, diş fırçalama veya dental tedaviler esnasında meydana gelen küçük tahrişler bile RAS'ı başlatabilir.¹³ Keza Axell ve Henricsson²⁴ inceledikleri hastalarda RAS'a sebep olarak % 1 oranında diş hekimliği müdahalesini göstermişlerdir. Her travma mutlak surette oral kavitede RAS'la sonuçlanacak diye bir kaide de yoktur. Nitekim sürekli travmaya maruz kalan total protez kullanan çoğu bireyde RAS'ın sık görülmediği de bilinen bir gerçektir.³²

Müköz membran bütünlüğünün korunması, yumuşak doku tamiri, ekolojik dengenin korunması, lavaj ve agregasyon etkisi, antibakteriyal özelliği ve PH'nın dengelenmesi gibi birçok fonksiyonu olan tükürüğünde kalitatif ve kantitatif değişiklikleri RAS'ın patogeneğinde rol oynayacağı ileri sürülmüştür.^{1,33}

Streptokoklar ve bazı virüslerin RAS'ın etiyolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmesine rağmen bu ilişki tam olarak ispatlanamamıştır. Ancak lezyonların rekürrent doğası, rekürrent herpes labialise çarpıcı benzerliği, mononükleer ve lenfositlerle karakterize enflamatuar infiltrasyonun mevcudiyeti viral etiyoloji görüşünü desteklemektedir.²⁵

RAS genellikle herhangi bir sistemik hastalık olmaksızın tek başına meydana gelirken bazen de sistemik hastalıkların (Behçet sendromu, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, siklik nötropeni, HIV) oral bulguları şeklinde de görülebilir.^{10,34} Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı enflamatuar bağırsak hastalıklarının en yaygınları arasındadır.^{35,36} Hastaların % 1-10'unda aftöz benzeri ülserler görülmektedir.³⁵ Bu hastalarda lezyonlar hastalığın herhangi bir evresinde meydana gelebilir, ancak bağırsak problemleri aktive olunca daha sık görülür.¹ Oral ülserler hemen hemen bütün Behçet hastalarında mevcuttur.^{15,23} RAS'ın her üç tipide bu hastalarda bulunabilir.²³ Behçet hastalığını bertaraf edebilmek için RAS'lı hastalardan detaylı bir tıbbi anamnez almak gerekir. Keza Behçet hastalığına sadece oral ülserlere bakarak tanı koymak oldukça zordur. Göz, genital bölge ve derideki lezyonlar Behçet hastalığının ayırıcı tanısında önemli bulgulardır. Nötropeniyle aftöz ülserlerin oluşumu arasında anlamlı ilişki vardır.²³ Siklik nötropenili hastaların 2/3'ünde nötropeniyle birlikte majör aftöz benzeri ülserler geliştiği rapor edilmiştir.¹⁰ HIV'li bireylerde aftöz ülserlere sahip olduğu, bu ülserlerin büyük çoğunluğu

nonkeratinize mukozada lokalize olduğu bildirilmiştir. Bu bireylerde ülserler birkaç hafta ile birkaç ay kalabilirler. Bu özellikleri ile RAS'dan ayrılırlar.¹⁰

Stres RAS etiolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda stresli ortamlarda yaşayan bireylerde (medikal ve dental öğrenciler, askerler gibi) RAS'ın arttığı gösterilmiştir.¹ Keza Logan ve arkadaşları³⁷ ülserlerle stres arasında pozitif ilişki varlığını tesbit etmişlerdir.

RAS'ın etiolojisindeki diğer bir faktöründe genetik olduğu bildirilmiştir,²⁶ ancak genetik geçiş tam olarak izah edilememiştir.³⁸ Lezyonların klinik seyri bir aile bireyinden diğer aile bireyine değişiklik gösterebilir.³⁸ RAS'ın etiolojisinde genetiğin önemini araştıran az sayıda çalışmalar mevcuttur.^{9,15,22,38,39} Kısıtlı sayıdaki bu araştırmalarda genetiğin önemini gösterebilmek için belirli histocompatibility antijen tipleri (HLA-B12, HLA-B51, HLA-Cw7) ile RAS arasındaki bağlantı incelenmiştir.⁹ Keza Challocombe ve arkadaşları³⁸ RAS'lı bireylerde HLA-B12 antijenlerinin varlığını yüksek olarak tesbit etmişlerdir. RAS'lı bireylerin kardeşlerinde RAS görülme sıklığı genel popülasyona göre daha yüksek bulunmuştur.^{15,22} Miller ve arkadaşları³⁹ HLA-B12 antijeninin ikizlerde % 90 diğer kardeşlerde ise % 57 olarak tesbit etmişlerdir.

Son zamanlarda RAS'ın etiolojisinde immünitede sorumlu tutulmaktadır.^{2,4,34,40} Ancak çoğu immünolojik bulgular nonspesifiktir.¹⁰ RAS'lı hastaların immün disregülasyon gösterdiğine ait deliller mevcuttur. Bu hastalarda T helper/inducer (CDW29) hücre sayısında artma olurken, T suppressor/inducer (CD45R) hücre sayısında azalma gösterilmiştir.³⁴ Keza immün yanıtın göstergesi olarak kabul edilen CD4/ CD8'in oranının RAS'la ilişkisi incelenmiş olup bu oranın 6 RAS'lı hastanın birinde azalma yönünde bir eğilim gösterdiği tesbit edilmiştir.³⁴

Bazı besinlerin eksikliği RAS'ın etiolojisinde sorumlu tutulurken bazı yiyeceklerin alınmasına bağlı gelişen allerjik reaksiyonlar da RAS'a neden olarak gösterilmiştir. Dolayısıyla yiyeceklerin neden olduğu allerjik reaksiyonlar iyi bilinmelidir. Gıda allerjisinin neden olduğu hastalıklar arasında rinit, konjunktivit, astım, atopik ekzema, ürtiker ve orofasiyal allerjik reaksiyonları sayılabilir.⁴¹ Allerjiye neden olan gıda maddelerinin başında gluten, inek sütü proteinleri, domates, çikolata gelmektedir. Ayrıca

yiyecek boyalarına ve yiyecek koruyucularına karşı da allerjik reaksiyonlar gelişebilir. Wright ve arkadaşlarının⁴² yaptıkları çalışmada kronik aftöz stomatitisle gluten, inek sütü proteinleri, yiyecek boyaları ve koruyucuları arasındaki mevcut pozitif ilişki gösterilmiştir.

Hemen hemen birçok hastalıktan sorumlu tutulan dengesiz beslenme RAS'ın etiyolojisinde de ön plana çıkmıştır. B₁, B₂, B₆, B₁₂, folik asit ve A vitamini gibi vitaminlerin eksikliğinin yanısıra demir, bakır ve özellikle çinko gibi eser element eksiklikleri de RAS'ın sebepleri arasında sayılmıştır.

Çinko eksikliğinde en yaygın durum herhangi bir klinik semptom vermeyen hafif veya marginal çinko eksikliğidir.^{43,44} Hafif çinko eksikliğini değerlendirecek güvenilir ve sensitif bir parametre yoktur.⁴⁴ Bundan dolayı oral mukozal değişiklikler de çinko eksikliğide göz önünde bulundurulmalıdır.

Son on yıldır da çinko mineralinin immünregülatör özellikleri büyük ilgi odağı olmuştur.⁴⁵ Çinko eksikliğinin immün sistemin hemen hemen bütün komponentleri üzerine belirgin bir etkisi olduğu bildirilmiştir.⁴⁵ Baer ve arkadaşları⁴⁶ 4-9 hafta çinkodan eksik diyetle besledikleri 6 bireyde dermatolojik değişiklikler, diyare, boğaz ve baş ağrısı gibi şikayetlerin yanısıra bireylerin sadece birinde aftöz stomatitis geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu olgularda hücre turnoverinde azalmalar (bukkal mukozal hücreler, saç kökünde değişiklikler, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin sayılarında azalmalar), bazı enzimlerin aktivitelerinde bozulmalar (serum alkaline phosphatase, erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase, folate conjugase) enfeksiyona yatkınlıkta artma (kemotaksisin bozulması) ve tat alma duyusunda bazı değişiklikler gözlenmiştir.⁴⁶

Ancak RAS'ın etiyolojik faktörleri ister lokal isterse genel olsun tüm bu faktörlerin etkili olabilmesi için üç şart gereklidir;⁹

- 1-Primer immüdisregülasyon,
- 2-Mukozal bariyerde azalma,
- 3-Antijen teması.

RAS'ın Klinik Formları

1-Minör Aftöz Ülser

Üç klinik forma ayrılan RAS'ın en yaygın görülen tipinin minör aftöz ülser olduğu ve bütün RAS formlarının %70-87'sini oluşturduğu rapor edilmiştir.¹⁰ Minör aftöz ülserler sarımsak psödomembranla kaplı ve eritematöz bir daireyle çevrilmiş ağrılı, yüzeysel ülserler olarak görülür.¹⁰ Bu tip ülserlerin çapı 3 mm ile 10 mm arasında değişir ve ortalama çapları 5 mm'dir.¹⁹ Her epizot da yada herhangi bir zamanda 1'den 5'e kadar lezyonlar mevcut olabilir.^{9,10,15} Tedavi edilmemiş lezyonlar genellikle 7-10 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşirler.^{5,8,15,28,29} Hastaların % 90'ında ülserlerin ilk epizodu 40 yaşından önce görülür.¹¹ Rekürrentler genellikle 1-4 ay arasında oluşur.¹³ Ülserler ağrılıdır, eğer dili etkilerse konuşma ve beslenmeyi zorlaştırabilir.¹¹

2- Majör Aftöz Ülser

Sutton's hastalığı veya periadenitis mukoza nekrotika rekürrent olarakta bilinen rekürrent major aftöz ülserler daha yaygın olarak görülen rekürrent minör aftöz ülserlerin ciddi formudur.^{15,47} Minör aftöz ülserlerden sonra ikinci sıklıkta görülür ve RAS formlarının % 7-20 sini oluşturur.¹⁰ Bu lezyonlar aşırı derecede ağrılıdır.⁴⁷ Lezyonların sayısı 1-10 arasında değişir.^{9,10} Çapları genelde 1 cm den daha büyüktür.^{9,10,15,47} Oral mukozanın her yerinde görülmesine rağmen labial mukoza, yumuşak damak ve tonsiller alanlar en yaygın şekilde etkilenen bölgelerdir.⁹ Boğazı etkilediğinden, disfajiye sebep olabilir.¹ Oral dokuların posterior tutulumu major ülserler için oldukça karakteristiktir.¹¹ Lezyonlar 1-2 ay gibi uzun zaman içerisinde skar bırakarak iyileşirler.^{1,9,15,47,48} Uzun süren ağrılı ülserler hastalarda büyük problemlere yol açar.¹¹ Tonsiller bölge ile yumuşak damağı etkileyen ülserler buradan orofarinkse yayılabilir ve beslenmeyi zorlaştırabilirler.¹¹ Çaplarının büyüklüğü, iyileşme süresi ve daha çok posterior alanı etkilemesiyle diğer ülserlerden kolayca ayrılırlar.

3-Herpetiform Aftöz Ülser

RAS'ın en az görülen şekli herpetiform ülserlerdir.^{1,9,10,15} Sayı ve çapından dolayı lezyonlar primer herpes simpleks virüs enfeksiyonuna benzerler ve bu yüzden herpetiform olarak adlandırılırlar.^{1,8,9,10,28} Bir anda 10 ile 100 lezyon meydana gelir.^{1,10}

Çapları 1-3 mm arasında değişiklik gösterir.¹⁰ 7-10 gün içerisinde iyileşirler.^{1,9} Ağız herhangi bir bölgesinde görülmesine rağmen sıklıkla ağız tabanı ile dilin yan ve uç bölgelerini etkiler.¹¹ Çaplarının küçük olmasına rağmen bu ülserler çok ağrılıdır, beslenmeyi ve konuşmayı zorlaştırabilirler.^{11,23} Baskın olarak kadınlar 2.6/1 oranında daha fazla etkilenirler.¹¹ En sık görülme yaşı ise 20-29 yaşlarıdır.^{11,23} Lehner²³ tarafından skar bırakarak iyileştiği bildirilmesine rağmen başka çalışmalarda skarla iyileşmenin ancak ülserlerin bir kaçının birleşmesini takiben oluşacağı rapor edilmiştir.^{13,14}

RAS'ın Klinik Bulguları

RAS'ın klinik bulgularının semptomları orta dereceden şiddetli dereceye kadar değişebilir.⁴ Ancak subjektif bulguları hemen hemen aynıdır. RAS' ın üç klinik safhası vardır. Prodromal (uyarıcı) safha karıncalanma, yanma, mukozayı pürüzlü veya kalkmış gibi hissetme ile ifade edilir.^{49,50} Bu durumu algılamamanın derecesi kişiden kişiye farklılık gösterir. Aftöz ülser bir kişide 6 saatten daha az sürede gelişirken başka bir kişide 24 saatden daha fazla sürede gelişebilir.⁵⁰ Prodromal safha 0-24 saat sürer.⁵⁰ Bunu 18-72 saat arasında değişen preülseratif safha izler. Küçük lokalize bir eritem alanı yani mukozal kızarıklık yada bir makül veya küçük kalkık bir papül görülür.^{50,51} Daha sonra 1-16 gün arasında değişen ülser safhası gelişir.^{5,50} Ülserler 1-3 gün arasında kabuklanır. Başlangıçta küçük, sıg ve ağrılı olan ülserler daha sonra (4-6 gün içinde) maksimum çapa ulaşıncaya kadar büyümeye devam ederler.⁵⁰ Ülser safhasını 4-35 gün süren iyileşme safhası takip eder.⁵⁰ Başka sınıflandırmada bu safhalar; erken aktif safha (mukozal kızarıklık), aktif safha (mukozal ülserasyon) ve iyileşme safhası olmak üzere 3'e ayrılarak ele alınmıştır.⁵

Aftöz ülserde her bir safha geçirilirken kişiden kişiye değişen sistemik ve lokal belirtiler ortaya çıkabilir. Ağrı, lenf bezlerinde şişme, huzursuzluk hissi genelde hastalarda görülen ortak bulgulardır.^{1,5,11}

Histopatoloji

RAS lezyonlarının biyopsileri iltihabi ülserler olarak rapor edilmiştir. RAS'ın histopatolojisi teşhis koydurucu değildir.¹ İmmünolojik ve histolojik bulguların çoğu

nonspesifiktir.

RAS'da ülser öncesi safhanın subepitelyal hücre infiltrasyonu yoğunluğuyla karakterize olduğu ve sık ülserin kademeli olarak fibrinopürülan bir pıhtıyla dolduğu gösterilmiştir.^{9,50} Ülserlerin derin alanında ise PNL, histiyositler ve lenfositleri içeren karışık enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve artmış bir damarlaşma mevcuttur.⁹ Bunların üzerini ise nekroz epitelin bulunduğu sarımtırak psödomembran kaplamıştır.⁵⁰ Lezyonun kenarındaki epitel spongiosis gösterir ve basiller tabakasında sayısız mononükleer hücreler tesbit edilmiştir.⁹

İmmünopatoloji

RAS için immünolojik bozukluklar primer olarak etken gösterilmesine rağmen bazı durumlarda sekonder olarak sorumlu tutulmuştur.⁹ RAS'lı hastalarda yapılan periferik T-lenfosit analizlerinde T-helper hücrelerinin (CD4+) T-suppressor/cytotoxic hücrelerine oranında azalmalar olduğu gözlenmiştir.^{9,10,34} RAS'da preülseratif ve iyileşme safhasında CD4 ve büyük granüler lenfosit hücreler predominant iken ülseratif safhada CD8 hücrelerinin daha baskın olduğu tesbit edilmiştir.^{10,52}

Bazı araştırmacılar ise RAS'ın bütün safhaları süresince epitelde Class I ve Class II histocompatibility complex antijenlerin(HLA) baskın olduğunu belirtmişlerdir.¹⁰ Bu antijenler T hücreler ve antijen processing hücreler tarafından epitel hücrelerinin yabancı olarak görülmesine neden olurlar. Sonuç olarak lokal veya sistemik bir stimulusun mevcudiyetinde epitel hücreleri; lenfositler, monositler ve nötrofiller için hedef olurlar. Dolayısıyla epitel hücreleri harap edilir akut faz reaktanları serbestlenir. Epitelin immünitinin aracılık ettiği yıkımı RAS'ın patogeneğinde yaygın olarak ileri sürülürken bugüne kadar kesin bir immün patogeneze teorisi kabul edilememiştir.^{1,10}

Tedavisi

Bugüne kadar RAS'ın spesifik tedavisi tanımlanmamıştır. Teşhisi; görünüş, lokalizasyon, çap ve sayısına bakılarak kliniğine dayandırılırken tedavi stratejisi de; semptomlarına, süresine ve şiddetine dayandırılır. Günümüzde pek çok tedavi yaklaşımı önerilmiştir (Tablo 2). Ancak bu gibi hastalarda asıl tedavi lokal olarak ağrıyı azaltmak, fonksiyonu muhafaza etmek, sıklık ve rekürrent şiddetini azaltmak olmalıdır. RAS'ın

tedavisinde diğ er önemli bir husus da sistemik hastalıkların oral bulgularının eliminasyonudur.¹⁰

Tablo 2. RAS'ın tedavisinde tavsiye edilen yöntemler

I-Topikal tedaviler*

1. Glucocorticoid kremlerilmerhemleri

- Triamcinolone acetone
- Fluocinonide %0. 05 jel veya merhem
- Betamethasone valerate %0. 1
- Clobetasol propionate %. 0. 05 krem veya merhem

Glucocorticoid elixirs

- Dexamethasone elixirs

Glucocorticoid enjeksiyonlar

- Triamcinolone diacetate 25mg/ml
- Betamethasone sodium phosphate/betamethasone acetate 6mg/ml

2. Antimikrobiyaller

- Chlorhexidine gluconate %0. 12

3. Analjejikler

- Dexamethasone elixir 0. 5mg/5ml
- Diphenhydramine HCL elixir 12. 5mg/5ml
- Dyclonine HCL %0. 5 veya %1
- Lidocaine HCL viscous %2

II-Sistemik Tedaviler**

1. İlaçlar

a. Glucocorticoidler

Prednisone 60mg bid azaltılarak 40mg, 30mg, 20mg, 10mg, 5mg

b. İmm nmod lat rler(Immunomodulators)

Azathioprine 50mg bid

2. Allerjenlerden kaçınma

3. Stresin azaltılması

4. Nutrisyonel replasman (Eksik besini yerine koyma)

*Sistemik bir durum tesbit edilmedikçe, sistemik tedaviden önce kullanılması gerekir.

**Hekimle koordineyi gerektirir.

Hangi tedavi uygulanırsa uygulansın bir diş hekiminin tedavide ilk basamağı oral hijyeni sağlamak olmalıdır. Oral hijyeni sağlamak iki yönden önem arz eder. Birincisi sekonder enfeksiyonları önlemek, ikincisi otoimmün reaksiyonları engellemektir.¹¹ RAS'ın tedavisinde dikkat edilmesi gereken diğer bir konu ise, lokal etiyolojik faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Çünkü bu hastalarda küçük bir travma hastalığı başlatabilir. Dolayısıyla ağızdaki bütün taşkın restorasyonlar, keskin kenarlı diş çürükleri, travmaya neden olabilecek dolgu, kron-köprü, total ve parsiyel protez gibi restorasyonlar düzeltilmelidir.

Topikal tedaviler antimikrobiyal ve analjezik ağız gargaralarını, topikal glikokortikoidleri, immünmodülatörleri ve hormonları kapsar.¹ En yaygın kullanılan topikal glikokortikoidler; hydrocortisone, triamcinolone, fluocinonide, betamethasone ve flumethasonedir.¹ Topikal glikokortikoidler ülser üzeri kurutulduktan sonra direkt olarak küçük miktarlarda ülser üzerine 3-4 kez olmak üzere tatbik edilir. Uygulamaya ülser iyileşene kadar devam edilir. Çoğu zaman topikal analjeziklerden de yararlanılır. Triamcinolone acetone gibi glikokortikoidler intralezyonel enjeksiyonlar şeklinde (10mg/ml) major aftöz stomatitis lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Glikokortikoidler enflamatuvar özelliklerinden ve T-lenfositlerin epitelle etkileşimini bloke ettiğinden dolayı günümüzde de tercih edilmektedir.¹¹ Ancak bu uygulamanın rekürrent sıklığını azaltmadığı rapor edilmiştir.¹⁰ Bu kadar sık kullanılmasına rağmen Miles ve arkadaşları³¹ yaptıkları çalışmada herhangi bir faydanın elde edilmediğini bildirmişlerdir.

RAS'ın tedavisinde antimikrobiyal gargaralarda önemli yer tutar. Addy ve arkadaşları¹⁹ %0.2 klorheksidin glukonatın ülserlerin sıklığı, süresi ve ağrısı üzerine azaltıcı etkisi olduğunu rapor etmişlerdir. Klorheksidin glukonatın bu etkisi oral bakteriyel floranın ülser üzerine depolanmasının engellenmesi ve serbest sinir uçlarına bağlanmasıyla açıklanmıştır. Miles ve arkadaşlarının³¹ RAS'lı bireylerde klorheksidinin etkilerini belirlemek üzere yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre herhangi bir farkın olmadığını belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise RAS'ın tedavisinde % 0.15'lik benzydamine hydrochlorideyi önermişler ancak yapılan bu tedavinin % 0.2 klorheksidine göre daha az etkili olduğunu rapor etmişlerdir.⁵³

Başka çalışmalarda ise antimikrobiyal ajan olarak tetrasiklinlerden yararlanılmıştır. Tetrasiklin veya klortetrasiklinlerin ülserlerin ağrılarını azaltmada oldukça etkili olduğunu bulmuşlardır.¹¹ Bu durum tetrasiklinlerin doku yıkımını azaltması ve konağın enflamatuvar cevabını artırmasıyla açıklanmıştır.²

Ağrıyı kontrol etmek için paliyatif olarak analjezik ve anesteziik ilaçlarda kullanılmıştır. Benzocaine, dyclonine hydrochloride, benzydamine hydrochloride, lidocaine HCl, diphenhydramine, dexamethazone bu amaçla kullanılan ilaçlar arasındadır.^{1,10} Bu ilaçlar bireyin beslenmesini kolaylaştırmak ve kısa bir süre için hastayı rahatlatmak amacıyla kullanılabilir.¹¹ Bunlar rekürrenti önlemez.¹⁰ Matthews ve arkadaşları da⁵³ benzydamine hydrochloride'nin hastalarda geçici topikal bir anesteziik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

RAS'ın diğer tedavi seçeneği ise sistemiktir. RAS'ın tedavisinde topikal ve sistemik olarak ilaçlardan yararlanılmıştır. Son zamanlarda antiallerjik ve antienflamatuvar bir ilaç olan % 5 Amlexanox pasta topikal olarak direkt lezyon üzerine uygulanmıştır.⁵⁴ Kwandwala ve arkadaşları⁴⁹ %5 Amlexanox'un aftöz ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığını iddia etmişlerdir. Yine 5-aminosalicylic acidin (5-ASA) tatbikinden de iyi sonuçlar elde edilmiştir.^{1,55} Ranzi ve arkadaşları⁵⁵ Behçet hastalıklı bireylerde oral ülserlerin tedavisinde 5-ASA'yı başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Collier ve arkadaşlarıda¹⁸ 5-ASA kullanan hastalarda ülserlerin sayı, süre ve ağrı derecesinde azalmalar olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak ilacın aftöz ülserlere olan etki mekanizmasını tam olarak açıklayamamışlardır.

Gümüş nitrat ($AgNO_3$) triklor asetik asit gibi koterizan maddelerin kullanımında eski yıllara dayanır. Bu ilacın etki mekanizması sinir uçlarını yakarak oluştuğu şeklindedir.⁷

Vitaminler, longo vital, dapson, colchicine, thalidomide, levamisole, gammaglobulin, acyclovir, prednisone, azathioprine, pentoxifylline (PTX) gibi ilaçlarda sistemik tedavide kullanılmıştır.^{1,9,56} Şiddetli ve inatçı rekürrent aftöz stomatitis vakalarında sistemik prednisoneden istifade edilmiştir.^{1,9} Nötrofil migrasyonunu artırmaya yönelik olarak colchicine, lenfoside bağlı antikor cevabını baskılayan cyclosporin gibi immünsüpressif ilaçlar kullanılmıştır. Ayrıca hücrel ve humoral

immüniteyi artıran levamisole, gammaglobulin ve longo vital gibi benzer ilaçlardan da yararlanılmıştır. Brown ve Bottomley⁴⁷ RAS üzerine immünsüpressif ilaçların etkilerini araştıran çalışmalarında azathioprine ile topikal kortikosteroidlerin iyi yanıt verdiklerini rapor etmişlerdir. Ancak bu tür ilaçların hemen hemen hepsinin oldukça fazla yan etkisi vardır. Dikkatli kullanımları gereklidir. Rutin kullanımlarından kaçınılmalıdır.

RAS'ın etiyojisinde allerjik reaksiyonların önemi belirtilmiştir. Böyle durumlarda diyet eliminasyonuna gidilmeli ve glutenden zayıf diyetle beslenmeye ve sistemik folat alımına özen gösterilmelidir.^{57,58} Hay ve Reade⁵⁹ yaptıkları çalışmada 17 hastadan 5'inde uyguladıkları diyet eliminasyonu ile RAS'ın tedavisinde iyi cevap aldıklarını belirtmişlerdir.

Sistemik tedavilerde stresle mücadele önemli yer tutmaktadır. Günümüzde stres bir çok hastalığın sebepleri veya predispozanı olarak gösterilmektedir. Eğer stres güçlü bir kofaktör olarak algılanıyorsa o zaman psikiyatri uzmanıyla konsültasyona gidilmelidir.¹

Sistemik tedavilerde en risksiz tedavi dengeli beslenmedir. Burda amaç eksik olanı yerine koymaktır. Eğer besin ve vitamin eksikliği var ise replasman tedavisi faydalı olabilir.

Araştırmacılar dengeli beslenmenin enfeksiyonlara karşı vücudun direncini artırdığı yönünde görüş birliğine varmışlardır.⁶⁰ Diğer bir önemli konu ise immün sistemi destekleyen beslenmeye önem verilmesidir. Bu amaç doğrultusunda beslenmede immünregülatör özellikleri taşıyan çinko gibi minarellere yer verilmelidir.

ÇİNKO

İnsan vücudunun normal fonksiyon ve gelişimi için gerekli olan element sayısı 25 olup bunların 18'i esansiyel 7'si yararlı olarak kabul edilmektedir.^{61,62} Esansiyel elementler H, C, N, O, Na, Mg, K, Ca, P, S, Cl, Mo, Mn, Fe, Co, Cu, Zn ve I'dır.⁶² Bu elementlerin yokluğunda şiddetli fonksiyon eksikliği yanısıra ölüm olabilir.

Çinko da RAS'ın tedavisinde başarılı olarak kullanılan önemli bir esansiyel elementtir.^{16,17,63-66}

Keza çinko vücutta demirden sonra en fazla bulunan eser elementtir.^{62,67} 70 kg'luk

bir yetişkinde yaklaşık 1.4 - 2.3 gr kadardır. Eksikliği ilk defa 1961'de Mısır ve İran halkında tesbit edilirken Türkiye, Portekiz, Fas, Yugoslavya ve diğer gelişmekte olan ülkelerde de rapor edilmiştir.^{61,68}

Çinko; prostat, deri, saç, retina, semen, karaciğer, böbrek, hipokampus, kemik ve kanda bulunmaktadır. Ancak asıl kaynak karaciğer ve plazmadır. Çinko 40, 70, 100 hatta 300 enzimin yapısına girer ve katalitik, regülatör veya doğrudan doğruya strüktürel rol oynar.^{45,46,61,62,67,69-72}

Carbonic anhydrase, alkaline phosphatase(ALP), RNA ve DNA polymerase, thymidine kinase, carboxypeptidase ve alcohol dehydrogenase insanlardaki önemli çinko içeren metalloenzimlerdir.⁶¹

Çinko eksikliğinde pankreatik carboxypeptidase A, thymidine kinase ve ALP aktiviteleri fark edilir derecede azalır.^{61,73} Baer ve arkadaşları⁴⁶ serum ALP seviyesinin çinko eksikliğinin tesbitinde sensitif bir indikatör olabileceğini rapor etmişlerdir.

Çinko protein sentezinde büyük rol oynar. Gen ekspresyonunda önemli fonksiyonu vardır. Protein ve nükleik asitlerin yapılarını stabilize eder ve subsellüler organellerin bütünlüğünü sağlar. Ayrıca viral ve immün fenomenilerde ve yara iyileşmesinde önemli rol oynar.⁶¹

Diyetle alınan çinkonun yaklaşık %20-30'u absorbe edilir. Çinko absorpsiyonu büyük ölçüde duodenum ve proksimal jejunumda olur.⁶¹ Bir erişkinde günlük çinko alımı en az 10 mg olmalıdır. Et, balık, midye gibi hayvansal besinlerde yüksek oranda bulunur.⁶² Bitkisel besinlerde ve hububatlarında (mercimek, mısır, buğday) çinko konsantrasyonu yüksek olsada fosfat bileşikleri ve fitatlar çinkoyu bağlayarak emilimi olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle diyetleri daha çok tahıla dayalı ve hayvansal gıdaları az tüketen toplumlarda marginal çinko eksikliği sorun meydana getirecek düzeydedir.

Çinko kan plazmasında büyük ölçüde albuminle(% 60-70), α 2-makroglobulinle (% 30-40) ve küçük miktarlarda da transferrin ve serbest amino asitlerle birlikte taşınır.⁶¹ Albumin(ALB) çinko için primer transport proteini olduğundan dolayı onun konsantrasyonunda azalmalar çinko eksikliklerinde rapor edilmiştir.⁷⁴ Çinko atılımının temel yolu feçestir.⁶¹ Pankreatik sekresyon total atılımın yaklaşık % 25'dir.⁶¹ Safra ile

kayıplar azdır. Çinkonun üriner kayıpları yaklaşık 12 mg /gün çinko tüketen bir yetişkin için yaklaşık 0.6 mg/gün kadardır.⁶¹

İnsanlarda Besinsel Çinko Eksikliği

Çinko eksikliğinin durumuna göre klinik semptomlar hafiften ağıra doğru değişiklik gösterir. Herhangi bir klinik semptom vermeyen marginal (hafif) çinko eksikliği aylar ve yıllarca devam ederse bu durum sağlık yönünden ciddiye kazanır. Çeşitli popülasyonlarda marginal çinko eksikliğinin şiddeti ve sıklığı tartışma konusu olmuştur. Bununla beraber son zamanlarda ayrıntılı epidemiyolojik çalışmalarda marginal çinko eksikliğinin nispi olarak seçilmiş popülasyon gruplarında yaygın bir problem olduğu vurgulanmıştır.⁴⁵

Orta dercede çinko eksikliği çocuk ve gençlerde büyüme geriliği, erkeklerde hipogonadizm, hafif dermatit, istek ve iştah azlığı, uzamış yara iyileşmesi, karanlığa adaptasyonun bozulması, mental gerilik ve bozulmuş immün cevapla karakterizedir.^{61,75} Şiddetli derecede çinko eksikliğinde ise büllü püstüler dermatit, alopesi, kilo kaybı, diyare, mental bozukluklar, hücrel immün yetmezliğe bağlı tekrarlayan enfeksiyonlar hatta ölüm görülebilir.^{61,62}

Ayrıca çinko tükürüğün önemli komponenti olduğu için ve homeostasisin korunmasında büyük rol oynadığından diyet çinkosunun azalmış seviyeleri tükürük bezi fonksiyonunda önemli değişikliklere yol açabilir.⁶⁷ Çinko eksikliği olan hayvanlarda sadece tükürük akış oranı azalmaz aynı zamanda asidik zengin proline proteinleri anlamlı şekilde azalır.^{67,76,77} Tükürükde çinkonun fizyolojik rolü üzerine bilgilerin kısıtlı olmasına rağmen oral sağlığın korunmasındaki önemi iyi saptanmıştır.⁶⁷

Son on yıldır bilim adamları amino asitler, proteinler, kaloriler, fosfor ve çinko gibi bazı diyet komponentlerinin kısıtlanmasının spesifik immün hastalıklara yol açacağını ortaya çıkarmışlardır.⁴⁵ Çinko eksikliğinde immün fonksiyonun bozulduğuna en iyi delil akrodermatitis enteropatika ve otozomal resesif çinko metabolizma hastalıklarındaki çalışmalar olmuştur.⁴⁵

Çinko eksikliğinin immün sistemin hemen hemen tüm komponentleri üzerine

belirgin etkisi olabilir.⁴⁵ Özellikle çinkonun eksikliğinde timusun atrofiye olduğu, T ve B-lenfositlerin istirahat fazında ve antijen stimülasyonunda sayıca azaldığı, T4 helper hücrelerin kısmi olarak azaldığı, timopoetin seviyesinin düştüğü, lenfositlerin invitro mitojen aktivitelerinin azaldığı, nötrofil kemotaksisinin bozulduğu ve enfeksiyonlara eğilimin arttığı rapor edilmiştir.^{45,60}

RAS'ın tam sebebi bilinmemesine rağmen immün yetersizliği veya immün disfonksiyonu olduğu yönünde görüş birliği mevcuttur.^{2,4,10,13,14,25,31} Hatta Rennie ve arkadaşları¹³ tüm diğer faktörlerin predispozan faktör olduğu ve bu faktörlerin immün cevaba aracılık ettiği veya başlatıcı faktörler olarak rol oynadığını bildirmektedir. Scully ve arkadaşları¹⁴ ise idiyopatik veya primer olarak meydana gelen RAS'da predispozan faktörlerin sekonder olarak rol oynadığını rapor etmişlerdir.

Özellikle hayvanlarda ve insanlarda ALP'nin (Alkaline Phosphatase) çinko eksikliğine duyarlı bir enzim olduğu⁴⁶ ALB(Albumin) ile çinko konsantrasyonu arasında pozitif ilişkinin olduğu gösterilmiştir.^{70,75}

Araştırmamızda da RAS'lı bireylerde serum ALP, tükürük ALP aktiviteleri ve serum ALB seviyeleri ile serum çinko seviyeleri arasındaki ilişki incelenerek RAS'lı bireylerde çinko tedavisinin önemi araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine müracaat eden rekürrent aftöz stomatitisli bireylerin muayenesiyle başlandı.

Klinik muayene sonucunda 50 bireyde minör aftöz stomatitis saptandı. Bunlardan 10 tanesi farklı nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. 40 gönüllü hastamız tedavi protokolu açısından 2 eşit gruba ayrıldı. 3.grubu ise sağlıklı 20 gönüllü birey oluşturdu. Grupların oluşturulmasında yaş, sosyo-ekonomik, sosyo-kültürel duruma bakılmaksızın rastgele örnekleme yöntemi esas alındı.

Çalışma kapsamına alınan bireylerde belli kriterlere uyuldu;⁴⁹

1. Minör rekürrent aftöz stomatitis olan,
2. Ağızın herhangi bir yerinde 48 satten daha az süre içinde ülser gelişmiş olan,
3. Son iki hafta içerisinde dental işlem yaptırmamış olan,
4. 10 yaşından büyük olan,
5. Hamile olmayan,
6. Süt emzirmeyen,
7. Çalışmayı olumsuz yönde etkileyecek herhangi bir sağlık problemi olmayan,
8. Ülseratif kolit, Crohon hastalığı, Behçet hastalığı gibi sistemik hastalıkları bulunmayan,
9. Sistemik kortikosteroid ve immünmodülatör ajanlar kullanmayan,
10. Non-steroid antienflamatuar ilaçlar almayan (Ara sıra kullananlar hariç),
11. Oral antihistaminikler almayan (en az 1 ay),
12. Topikal ilaçlar ve sistemik antibiyotikler kullanmayan (2 hafta),
13. İdiyopatik minör rekürrent aftöz stomatitis tanısı alan hastalar çalışma kapsamına dahil edildi.

Araştırmamıza katılan bireylerin birinci bölümde klinik muayenesi yapıldı ve bireylere anket formu doldurtuldu (Ek 1). Daha sonra klinik bulgular araştırma formuna işlendi (Ek 2 a). Bireylerin periodontal durumunu belirlemek için Loe ve Sillness'in Gingival İndeksi (GI), Silness ve Loe'nin Plak İndeksi (PI) ve Ennever ve arkadaşlarının

Diştaşı Yüzey İndeksi (Calculus Surface Index, CSI) kullanıldı ve veriler araştırma formuna kaydedildi (Ek 2 b).⁷⁸

İlk muayenede rekürrent aftöz ülserlerin lokalizasyonu, sayısı, rekürrent sıklığı ve ağrı durumu tesbit edildi. Tedaviden sonra ise rekürrent sıklığına bakıldı ve ölçümler tekrarlandı. Ağrı durumu subjektif olarak ağrı yok (0), hafif(1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak değerlendirildi.⁴⁹

Gingival İndeks Skorları

- 0: Normal sağlıklı dişeti.
- 1: Dişetinde hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem, sondalamada kanama yok.
- 2: Dişetinde orta derecede iltihap; kızamıklık, ödem ve parlaklık, sondalamada kanama var.
- 3: Dişetinde şiddetli iltihap; belirgin kızamıklık ve ödem, ülserasyonlar, spontan kanamaya meyil var.

Plak İndeksi Skorları

- 0: Dişeti bölgesinde bakteri plağı yok.
- 1: Serbest dişetinde ve diş yüzeyinde film şeklinde ancak sondalamayla fark edilir plak var.
- 2: Gözle görülür şekilde dişeti cebine doğru ve/veya dişeti kenarında ve diş yüzeyinde orta derecede bakteri plağı var.
- 3: Dişetinde ve/veya dişeti cebine doğru ve diş yüzeyinde yoğun yumuşak birikintiler var.

Diştaşı Yüzey İndeksi

Bu indeks kısa süreli (6 haftadan daha az) klinik denemelerde kullanılır. Dört ön mandibuler veya 6 ön mandibuler dişlerin mezial, distal, vestibül ve lingual yüzeyleri değerlendirilir. Ayna ve sond ile supra veya subgingival diştaşı var(1) veya yok (0) şeklinde değerlendirme yapılır.

Araştırma protokolu açısından başlangıçta sağlıklı ve RAS'lı gruplardan kan ve tükürük örnekleri alındı. Tükürük örnekleri öğle yemeği yedikten en az 1 saat geçtikten sonra 3 ml olarak toplandı. Kan örnekleri de aynı saatte birey oturur pozisyonunda iken sağ ön kol veninden plastik şırıngalarla en az 5 ml olacak kadar alındı.

Kan ve tükürük örnekleri yarım saat içerisinde 5000 rpm de 10 dakika santrifüje

edildi. Daha sonra plazmasından ayrılan kan serumları ALP, ALB ve çinkoya bakılmak üzere 2'şer ml'lik 2 tüpte toplanarak Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında -20 °C 'de saklandı. Tükürük numuneleri ise daha sonra ALP'ye bakılmak için aynı şartlarda tüplerde muhafaza edildi.

Hastaların oral hijyeni sağlandıktan sonra birinci gruba plasebo (Sakkaroz) verilirken ikinci gruba ise 50 mg'lık elementer çinkoya eş değer olan 220 mg'lık çinko sülfat verildi. Bir ay sonra tüm bireylerden (plasebo ve çinko sülfat verilen gruplar) kan ve tükürük örnekleri tekrar alınarak yukarıdaki işlemlerden geçirildi. Tüm bu sonuçlar yaşları 20-51 arasında değişen toplam 20 gönüllü sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Tükürük ALP, serum ALP ve serum ALB örnekleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında HITACHI 717(Japon) marka automatic analyzer de çalışılmak suretiyle tesbit edildi.

Serumda çinko ise Atatürk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümünde Atomic Absorption spectrometer (Flame tip UNICAM 929) aracılığı ile tesbit edildi.

Atomic Absorpsiyon Yöntemi (Spectrometer)

Bu yöntem gereği serum örnekleri bire bir oranında deiyonize suyla seyreltildikten sonra atomik absorpsiyon cihazı içine aspire edildi. Aspirasyondan önce şu hazırlıklar yapılır.⁶¹

1. *Reaktifler:* Gliserol dilüenti 50 ml reaktif grade gliserol deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

2. *Kalibratörler:*

a) stok kalibratör: 1000 gr saf çinko alınarak 100 ml 10 kez seyreltilmiş nitrik asitte çözülür ve deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

b) Çalışma kalibratörleri: 100, 200, 300, 400 µgr/L çinko hazırlanır. 100 ml'lik ölçülü balon içine 1 gr/L çinko kalibratör konur ve gliserol dilüentle dilüe edilir. 10 dakika karıştırılır. 4 adet ölçülü 100 ml'lik balon içine sırasıyla 1, 2, 3, 4 ml solüsyonlar konur ve gliserol dilüentle hacim 100 ml'ye tamamlanır. Kalibratörler 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 µgr/dl'lik serum çinko konsantrasyonuna göre ayarlama yapılır.

Cihazın dalga boyu 213.9 nm ayarlandı. Örnek aspirasyon hızı 4 saniyeye ayarlanarak sonuçlar alet tarafından kaydedildi. 95-130 µgr/dl normal serum çinko değeri için baz alındı.⁷⁹

Gruplar arasındaki istatistiki analizler grup karşılaştırması ve eşleştirme testi ile (t testi) yapıldı. Rekürrent sıklığı ise Kolmogorov-Smirnov iki örnek testi analizine göre yapıldı. İstatistiksel işlemler Pennsylvania Üniversitesi İstatistik Bölümü tarafından hazırlanan Minitab 2 paket program kullanılarak yapıldı.⁸⁰



BULGULAR

Çalışma; iki eşit gruba ayrılmış minör aftöz ülserli 40 birey ve 20'si sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 60 birey üzerinde yürütüldü. Sağlıklı kontrol grubunu yaşları 20-51 (27.45 ± 8.08) arasındaki bireyler oluşturdu. RAS minör plasebo grubunu ise 11'i kadın 9'u erkek yaşları 13-48 (29.25 ± 9.37) arasında değişen hastalar oluştururken, 15'i kadın 5'i erkek olmak üzere yaşları 11-51 (26.9 ± 10.18) arasında değişen hastalar ise RAS minör deney grubunu oluşturdu.

Laboratuvar Bulguları

Başlangıçta sağlıklı, plasebo ve çinko sülfat verilecek grupların tükürük ALP değerlerine bakıldığında sağlıklı grup ile plasebo ve çinko sülfat verilecek olan grup arasında anlamlı ilişki tesbit edilirken ($p < 0.05$, $p < 0.01$) plasebo ve çinko sülfat verilecek grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki belirlenemedi ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Başlangıçtaki tüm grupların tükürük ALP değerlerinin karşılaştırılması.

	X $\pm$ SD	P
Sağlıklı Plasebo verilen	24.7 $\pm$ 13.2 68.8 $\pm$ 68.3	$p < 0.05$
Sağlıklı Çinko sülfat verilen	24.7 $\pm$ 13.2 81.9 $\pm$ 76.3	$p < 0.01$
Plasebo verilen Çinko sülfat verilen	68.8 $\pm$ 68.3 81.9 $\pm$ 76.3	$p > 0.05$

Tablo 4'de tüm grupların başlangıç serum ALP değerlerinin mukayesesi yapılmış olup sağlıklı grubun plasebo ve çinko sülfat verilecek olan grup ile arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$).

Tablo 4. Tüm grupların başlangıç serum ALP değerlerinin karşılaştırılması.

	X ± SD	P
Sağlıklı Plasebo verilen	180.4±40.2 153.1±41.1	p<0.05
Sağlıklı Çinko sülfat verilen	180.4±40.2 173.2±66.5	p<0.05
Plasebo verilen Çinko sülfat verilen	153.1±41.1 173.2±66.5	p>0.05

Başlangıç serum ALB değerlerinin karşılaştırılmasında tüm gruplar arası yapılan istatistiksel değerlendirmede anlamlı ilişkiler tesbit edilmiştir (p<0.05, p<0.05, p<0.01), (Tablo 5).

Tablo 5. Tüm grupların başlangıç serum ALB değerlerinin karşılaştırılması

	X ± SD	P
Sağlıklı Plasebo verilen	4.21±0.24 4.03±0.35	p<0.05
Sağlıklı Çinko sülfat verilen	4.21±0.24 4.31±0.23	p<0.05
Plasebo verilen Çinko sülfat verilen	4.03±0.35 4.31±0.23	p<0.01

RAS'lı 40 bireyden 15'inin serum çinko değeri normal sınırların altında iken 2 bireyin ise tam sınır düzeyde tesbit edildi. Bu ise RAS popülasyonunun % 42.5'ini teşkil etmekteydi. Tüm grupların başlangıç serum çinko değerlerinin karşılaştırılmasında yine sağlıklı grubun plasebo ve çinko sülfat verilecek grupla olan ilişkisi istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunurken (p<0.001), plasebo ve çinko sülfat verilecek grup arasında anlamlı bir ilişki görülmedi (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6. Tüm grupların başlangıç serum çinko değerlerinin karşılaştırılması

	X ± SD	P
Sağlıklı	143.6±31.0	
Plasebo verilen	105.6±32.2	p<0.001
Sağlıklı	143.6±31.0	
Çinko sülfat verilen	103.5±26.3	p<0.001
Plasebo verilen	105.6±32.2	
Çinko sülfat verilen	103.5±26.3	p>0.05

Tedavi sonrası plasebo ve çinko sülfat verilen grubun tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinkosunun gruplar arası değerleri karşılaştırıldı (Tablo 7). Serum ALB değerleri açısından ileri düzeyde anlamlı ilişki tesbit edilirken (p<0.001), serum ALP ve serum çinko değerleri arasında anlamlı ilişki bulundu (p<0.05). Tükürük ALP değerleri açısından anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi (p>0.05).

Tablo 7. Tedavi sonrası plasebo ve çinko sülfat verilen grubun tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinko düzeylerinin karşılaştırılması.

	X ± SD	P
Tükürük ALP		
Plasebo verilen	58.2±57.8	
Çinko sülfat verilen	93.7±91.9	>0.05
Serum ALP		
Plasebo verilen	151.2±33.4	
Çinko sülfat verilen	182.3±63.7	<0.05
Serum ALB		
Plasebo verilen	4.04±0.25	
Çinko sülfat verilen	4.45±0.33	<0.001
Serum Çinko		
Plasebo verilen	113.5±19.9	
Çinko sülfat verilen	122.8±21.5	<0.05

Tedavi sonrası tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinko değerlerinin her grubun kendi içinde değerlendirilmesi yapıldı (Tablo 8). Elde edilen değerlere bakıldığında plasebo verilen grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak bir fark tesbit edilmedi ($p>0.05$). Çinko sülfat verilen grupta ise tedavi sonrası değerlere bakıldığında serum ALP ve serum ALB değerleri istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki sergilerken ($p<0.01$), tükürük ALP ve serum çinko düzeylerinde anlamlı ilişki tesbit edildi ($p<0.05$).

Tablo 8. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupta başlangıç ve tedavi sonrası grup içi tükürük ALP, serum ALP, serum ALB ve serum çinko değerlerinin karşılaştırılması

		X ± SD	Fark	P
PLASEBO VERİLEN GRUP				
Tükürük ALP	T.Ö.	68.8±68.3	10.6	p>0.05
	T.S.	58.2±57.8		
Serum ALP	T.Ö.	153.1±41.1	1.90	p>0.05
	T.S.	151.2±33.4		
Serum ALB	T.Ö.	4.03±0.35	0.01	p>0.05
	T.S.	4.04±0.25		
Serum Çinko	T.Ö.	105.6±32.2	7.9	p>0.05
	T.S.	113.5±19.9		
ÇİNKO SÜLFAT VERİLEN GRUP				
Tükürük ALP	T.Ö.	81.9±76.3	11.8	p<0.05
	T.S.	93.7±91.9		
Serum ALP	T.Ö.	173.2±66.5	9.1	p<0.01
	T.S.	182.3±63.7		
Serum ALB	T.Ö.	4.31±0.23	0.14	p<0.01
	T.S.	4.45±0.33		
Serum Çinko	T.Ö.	103.5±26.3	19.3	p<0.05
	T.S.	122.8±21.5		

Klinik Bulgular

Gingival İndeks Değerleri

Gingival indeks değerleri ortalama olarak sağlıklı grupta 0.842 ± 0.272 , minör aftöz ülserli olup plasebo grubuna dahil edilenlerde 1.176 ± 0.371 ve yine minör aftöz ülserli olup çinko sülfat tedavisine tabi tutulan grupta da 1.163 ± 0.304 olarak bulundu. Gruplar arası değerlendirmelerde başlangıç gingival indeks değerlerinin mukayesesi yapılmış olup, sağlıklı grubun plasebo ve çinko sülfat verilecek olan grupla arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$) (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen tüp grupta başlangıçtaki GI, PI, CSI değerleri

	GI X $\pm$ SD	p	PI X $\pm$ SD	p	CSI X $\pm$ SD	p
Sağlıklı	0.842 ± 0.272	$p < 0.01$	0.842 ± 0.367	$p < 0.05$	0.590 ± 0.431	$p > 0.05$
Plasebo verilen	1.176 ± 0.371		1.130 ± 0.361		0.664 ± 0.375	
Sağlıklı	0.842 ± 0.272	$p < 0.01$	0.842 ± 0.367	$p < 0.001$	0.590 ± 0.431	$p > 0.05$
Çinko sülfat verilen	1.163 ± 0.304		1.308 ± 0.362		0.607 ± 0.430	
Plasebo verilen	1.176 ± 0.371	$p > 0.05$	1.130 ± 0.361	$p > 0.05$	0.664 ± 0.375	$p > 0.05$
Çinko sülfat verilen	1.163 ± 0.304		1.308 ± 0.362		0.607 ± 0.430	

Plak İndeksi Değerleri

Plak indeksi değerleri ortalama olarak sağlıklı grupta 0.842 ± 0.367 , minör aftöz ülserli olup plasebo verilen gruba dahil edilenlerde 1.130 ± 0.361 iken, minör aftöz ülserli olup çinko sülfat tedavisine tabi tutulan grupta da 1.308 ± 0.362 olarak bulundu. Plak indeks değerlerinin karşılaştırılmasında da gingival indeks değerlerine benzer bulgular elde edildi. Nitekim sağlıklı grubun plasebo ve çinko sülfat verilecek grupla arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$, $p < 0.01$). (Tablo 9). Plasebo ve çinko

sülfat verilecek gruplar arası değerlendirmelerde ise gerek gingival indeks gerekse plak indeks değerleri açısından istatistiksel olarak anlamsız ilişki tesbit edildi ($p>0.05$).

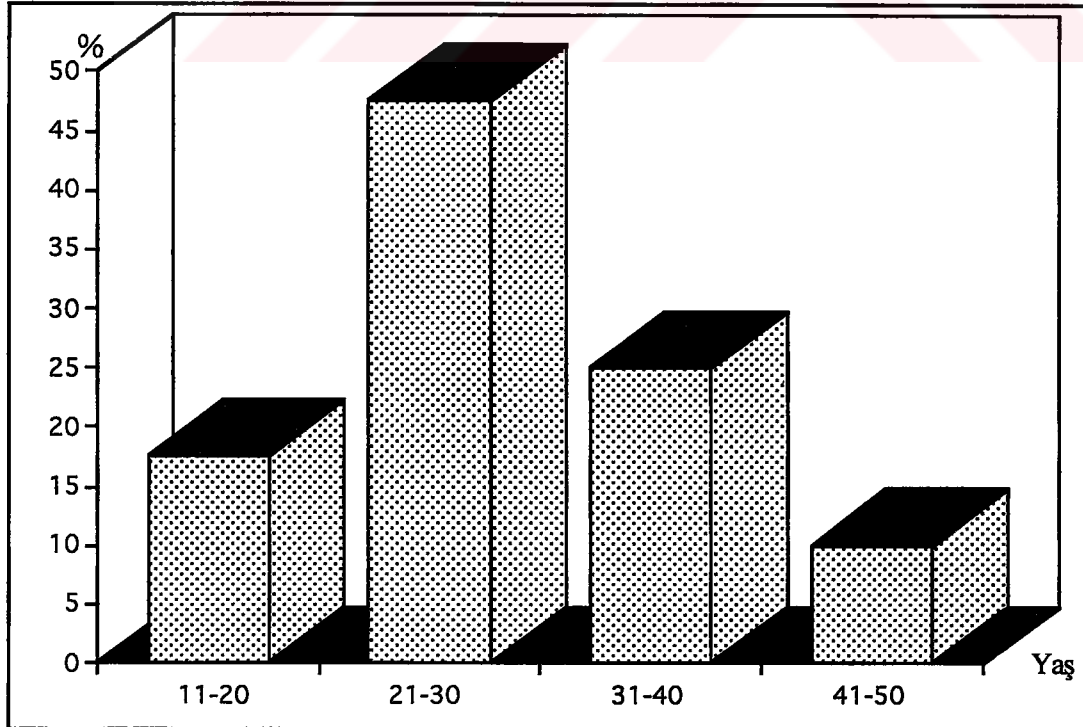
Diştaşı Yüzey İndeksi Değerleri(CSI)

CSI değerleri ortalama olarak sağlıklı grupta 0.590 ± 0.431 , minör aftöz ülserli olup plasebo grubuna dahil edilenlerde 0.664 ± 0.375 iken, minör aftöz ülserli olup çinko sülfat tedavisine tabi tutulan grupta da 0.607 ± 0.430 olarak belirlendi. Diştaşı açısından başlangıçta hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilememiştir ($p>0.05$) (Tablo 9).

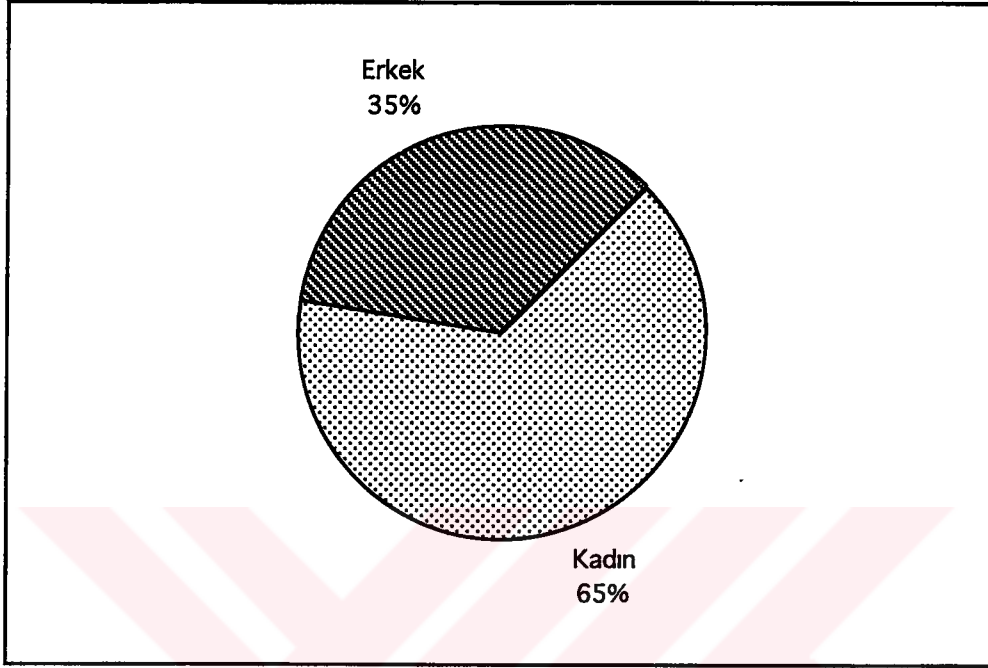
Anket Formu Bulguları

Hasta popülasyonumuzun büyük bir çoğunluğunu 21-30 yaş grubu oluşturdu (Şekil 1).

İncelediğimiz minör rekürrent aftöz ülserli biyerlerin % 65'i kadın, % 35'i erkek idi (Şekil 2).



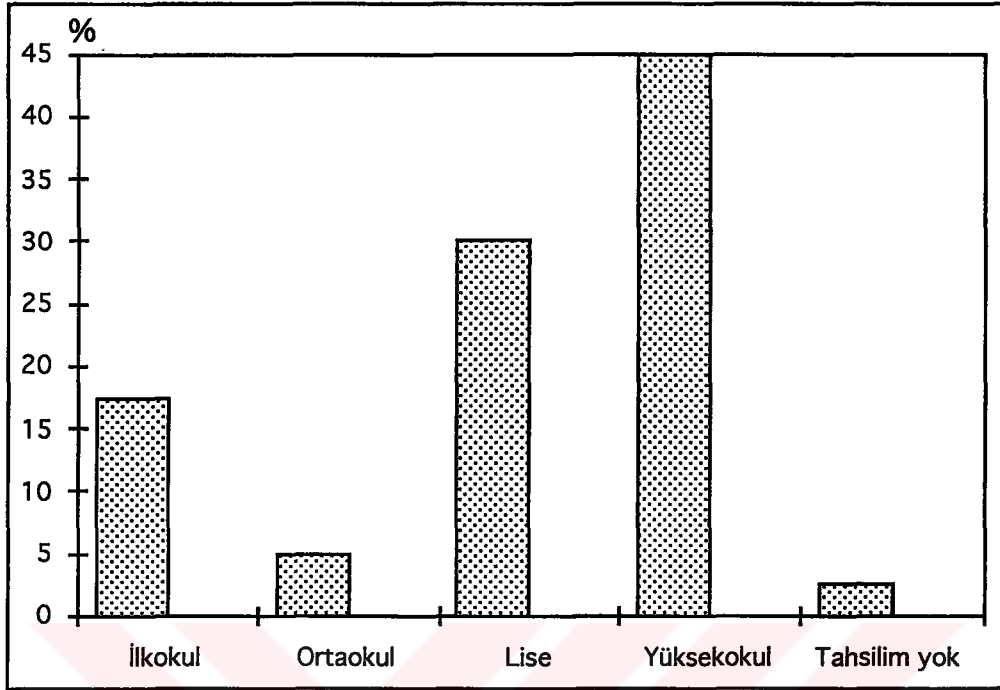
Şekil 1. İncelediğimiz popülasyonda RAS'ın en fazla görüldüğü yaş grupları.



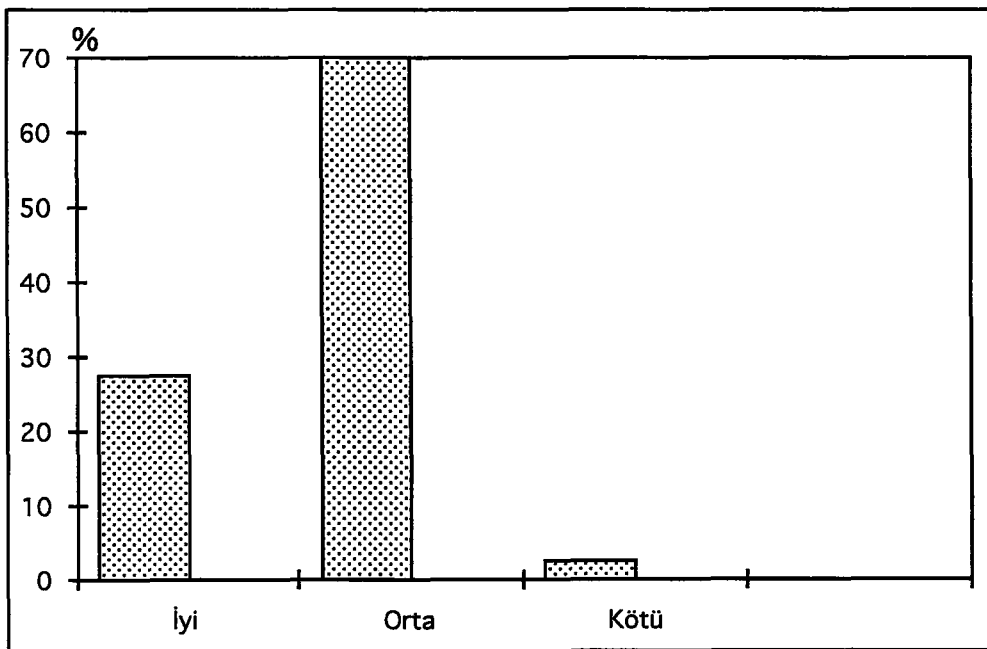
Şekil 2. İncelediğimiz popülasyonda RAS'ın cinsiyete göre dağılımı.

Sosyo kültürel durumu göz önüne alındığında hasta popülasyonumuzun büyük bir oranını yüksekokul eğitimi almış bireylerin oluşturduğunu belirledik (Şekil 3) ve hasta popülasyonumuzun büyük bir çoğunluğunu orta düzeyde gelir seviyesi olan bireyler oluşturdu (Şekil 4).

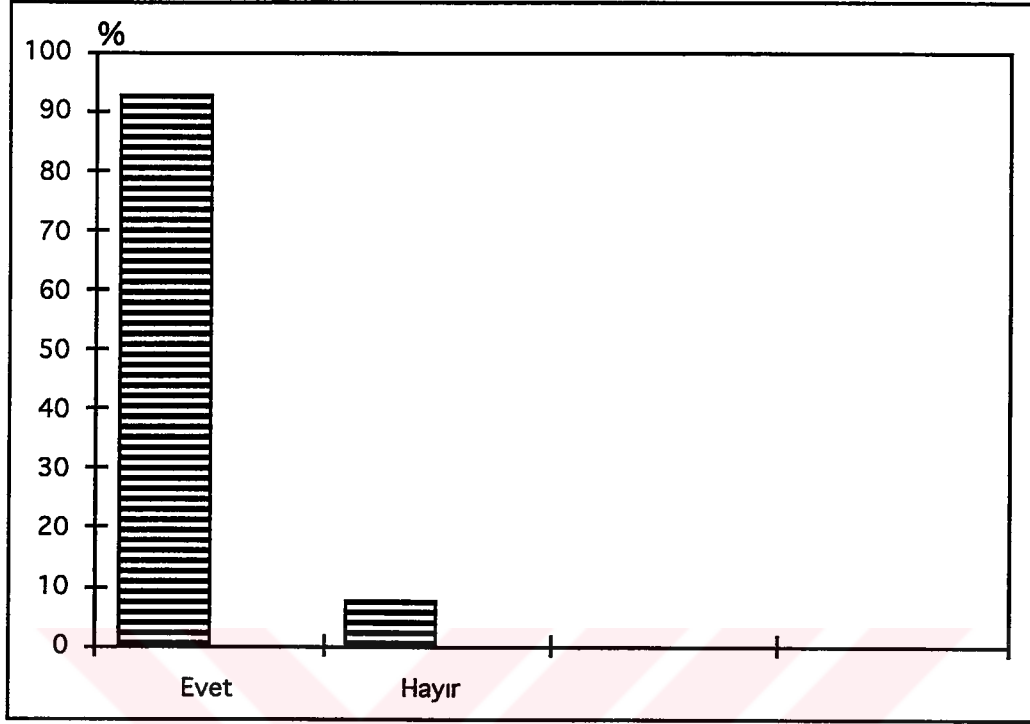
Oral hijyen alışkanlıklarına yönelik yaptığımız değerlendirmelerde; % 92.5'inin dişlerini fırçaladığını (Şekil 5), ancak fırçalama süresi hakkında bilgisi olmayan bireylerin oranı % 18.9 iken kısa sürede fırçalıyorum diyen birey oranını ise % 48.6 olarak tesbit edildi (Şekil 6). Her yemekten sonra dişlerini fırçalayanlar tesbit edilemezken, günde 2 defa diyenlerin oranı % 21.6 olarak bulundu. En büyük oran günde dişlerimi 1 defa fırçalıyorum diyenler oluşturmaktaydı (% 45.9) (Şekil 7). Yardımcı temizlik araçlarından yararlanılması değerlendirildiğinde dişipinin hiç kullanılmamasına karşın, kürdanın % 67.5 oranında kullanıldığı belirlendi (Şekil 8).



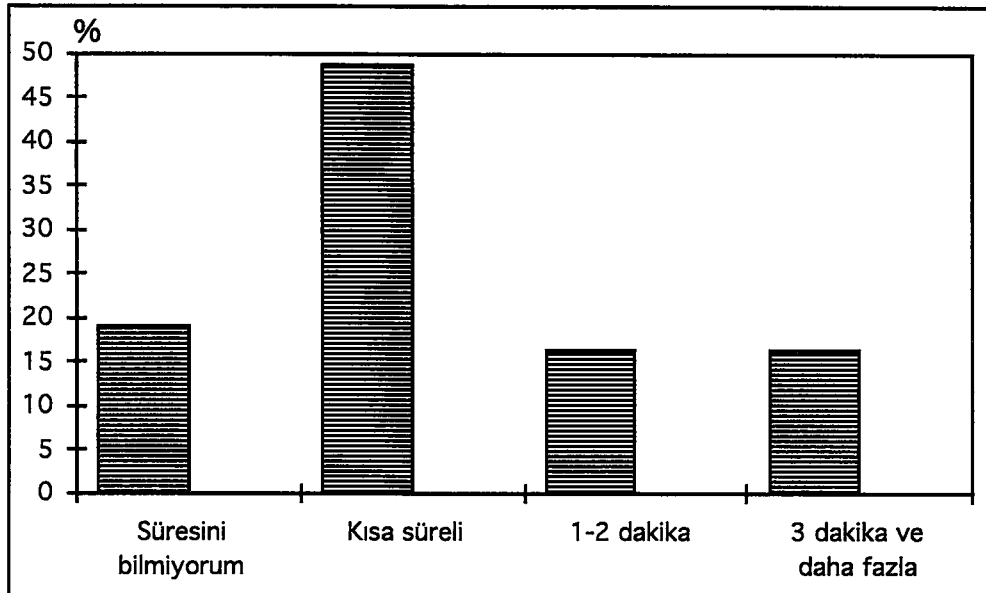
Şekil 3. İncelediğimiz popülasyonda sosyo kültürel durum.



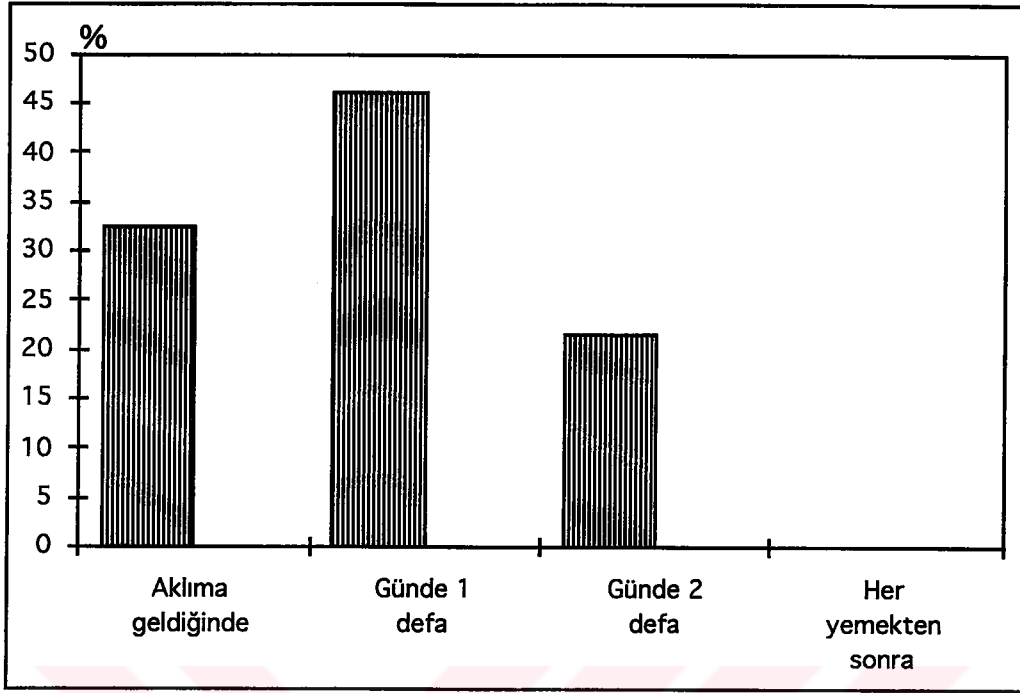
Şekil 4. İncelediğimiz popülasyonda sosyo ekonomik durum.



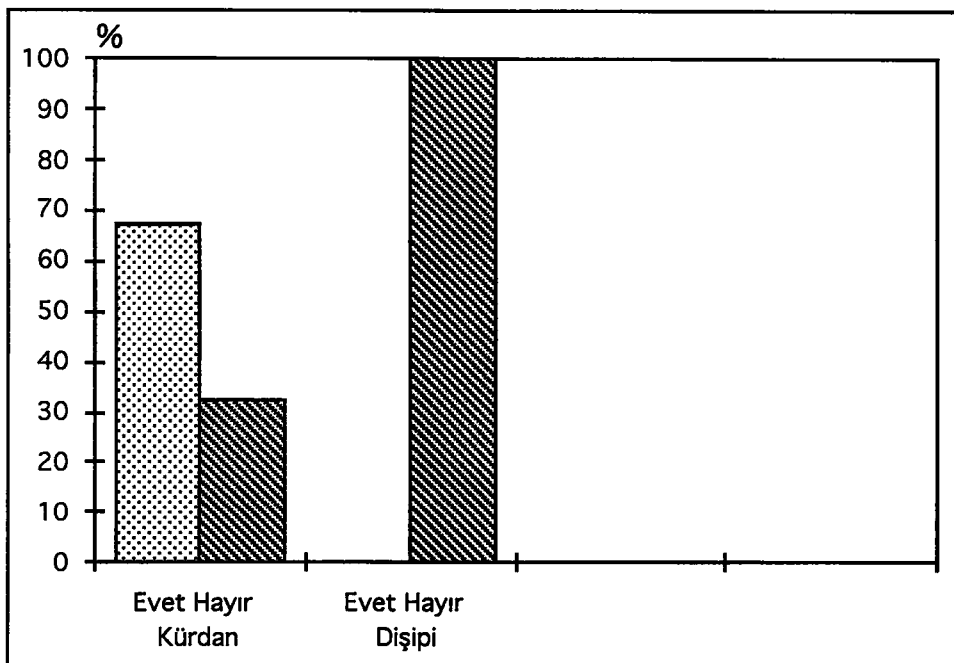
Şekil 5. RAS'lı bireylerin fırçalama durumları



Şekil 6. RAS'lı bireylerin diş fırçalama süreleri



Şekil 7. RAS'lı bireylerde diş fırçalama alışkanlığı.



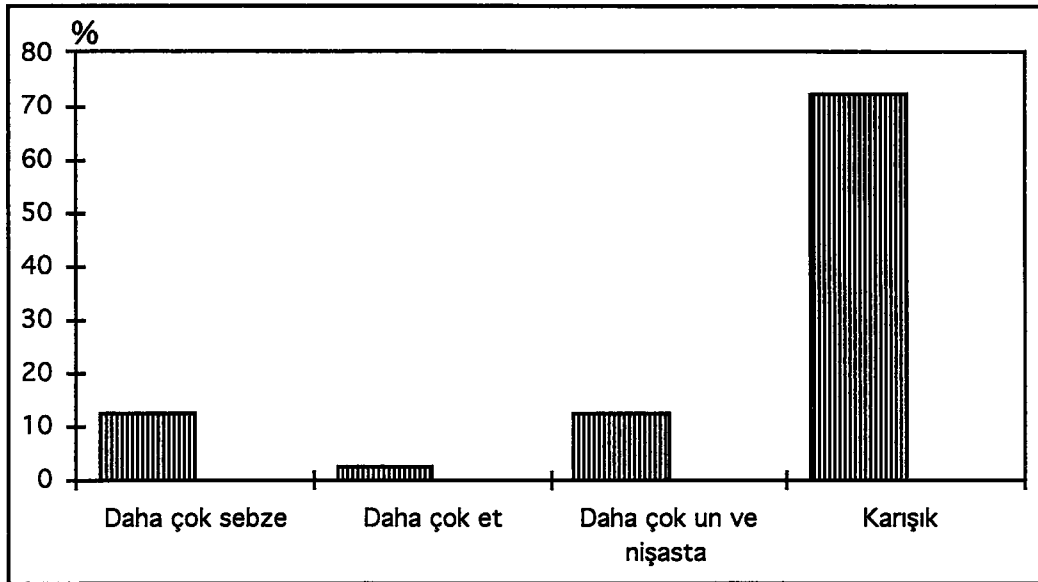
Şekil 8. RAS'lı bireylerin yardımcı temizlik araçlarını kullanma oranları.

Çalışmamıza dahil edilen bireylerde beslenme alışkanlıklarına yönelik değerlendirmeler yapıldı. Karışık beslenme en yüksek oranda (% 72.5) tesbit edilirken, çinkodan zengin et ürünlerinin tüketimi oldukça az oranda belirlendi (% 2.5) (Şekil 9). Ayrıca çinkodan zengin hayvansal ve bitkisel gıda tüketimi değerlendirildi Birinci derecede çinkodan zengin hayvansal gıdaların bazıları hiç tüketilmezken (midye, istiridye) bazılarının (sığır, karaciğer, hindi, kaz ve ördek eti) ise arada sırada, ayda bir ya da haftada bir tüketildiği tesbit edildi. Bunun yanısıra ikinci derecede çinkodan zengin gıdaların ise haftada bir tüketildiği tesbit edildi (Tablo 10,11).

RAS'ın genetik yatkınlığı incelenerek diğer aile bireylerinde görülme oranı % 30 olarak bulundu (Şekil 10).

RAS'lı popülasyonumuzdan aldığımız anamnezler doğrultusunda bireylerde en çok 2 yıldan fazla bu durumdan şikayetçi olanların oranı (% 67.5) tesbit edildi (Şekil 11).

Sigara içme durumlarına bakıldığında, RAS'lı bireylerin çoğunluğu sigara içmiyordu (% 80). İçenlerin ise çoğu az miktarda sigara tüketiyordu (Şekil 12,13).



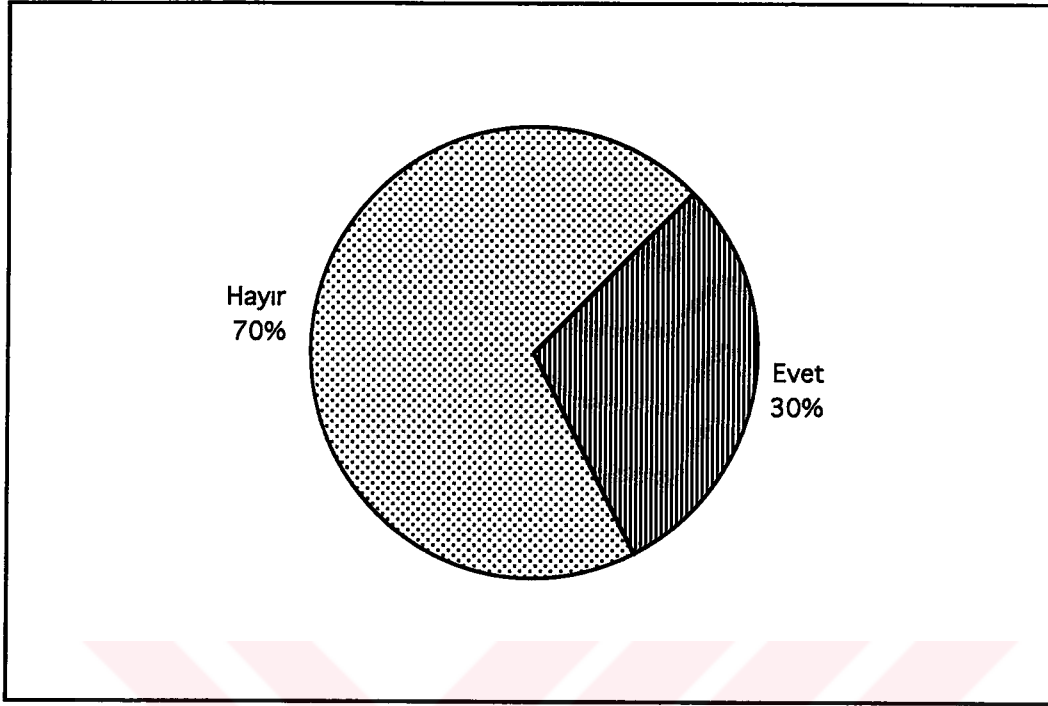
Şekil 9. RAS'lı bireylerin beslenme şekli

Tablo 10. RAS'lı bireylerin birinci derece çinkodan zengin hayvansal gıdalardan istifade durumları

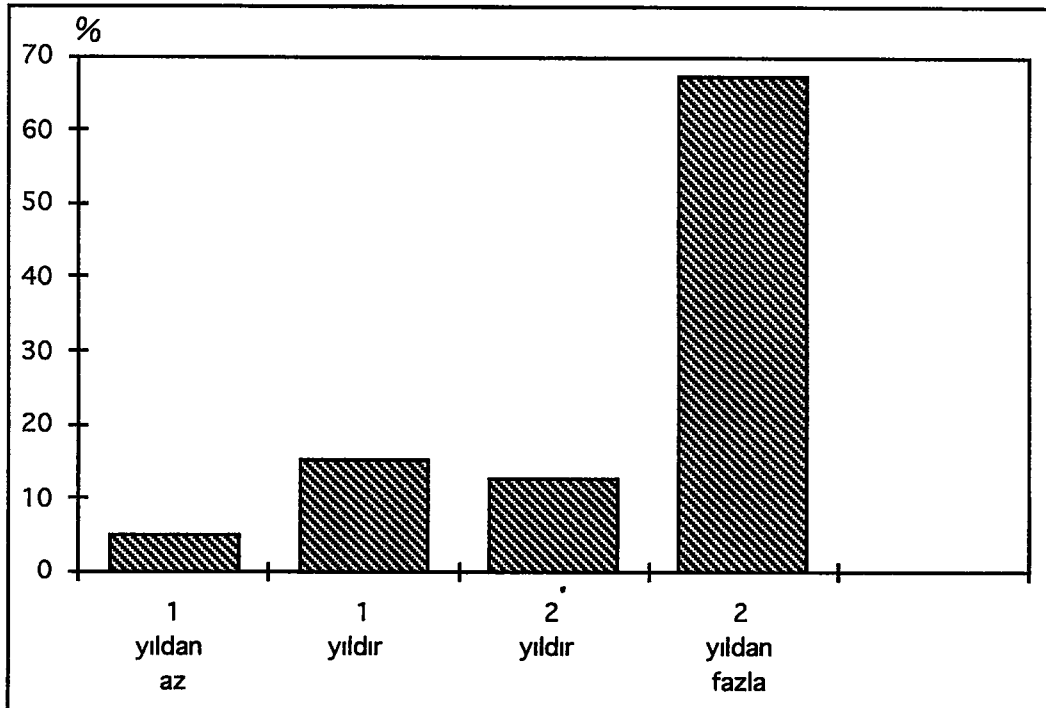
	n	Arada sırada	Ayda bir	Haftada bir	Pek az
İstiridye	-	-	-	-	-
Midye	-	-	-	-	-
Sığır karaciğeri ve böbreği	15	8	7	-	-
Hindi, kaz ve ördek eti	2	2	-	-	-
Yağsız sığır eti	37	4	7	25	1
Koyun karaciğeri ve böbreği	6	4	2	-	-

Tablo 11. RAS'lı bireylerin ikinci derece çinkodan zengin hayvansal ve bitkisel gıdalardan istifade durumları

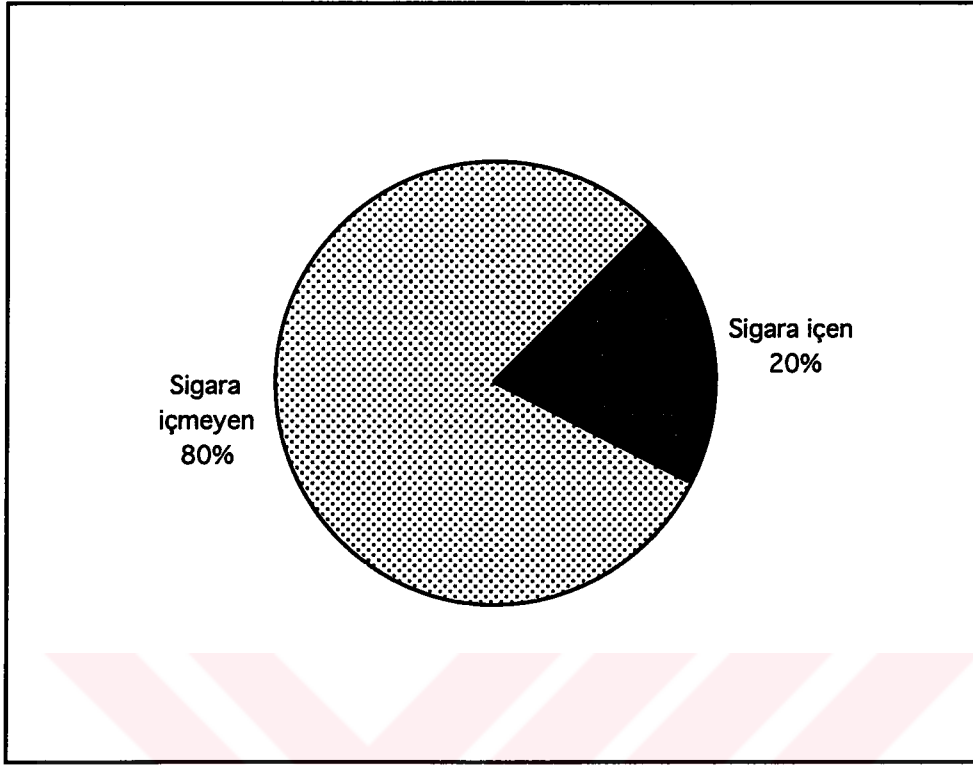
	n	Arada sırada	Ayda bir	Haftada bir	Pek az
Orta yağlı sığırti	35	3	4	28	-
Kepekli ekmek	4	1	2	2	-
Mercimek	38	2	4	32	-
Bezelye	23	2	3	18	-
Kuşburnu	26	3	6	17	-
Kuru fasulye	37	1	5	31	-
Orta yağlı koyun eti	21	3	9	9	-
Barbunya	15	8	7	-	-
Nohut	36	3	4	29	-



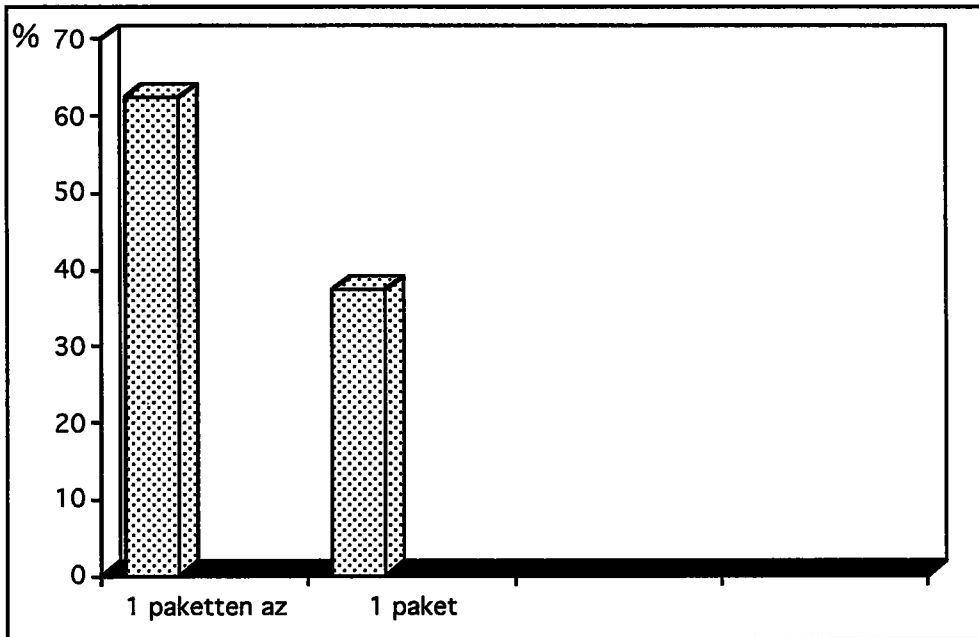
Şekil 10. RAS'lı bireylerin ailesinde RAS görülme sıklığı.



Şekil 11. RAS'ın görülmeye başladığı zaman (Yıl olarak).



Şekil 12. RAS'lı bireylerin sigara içme durumu



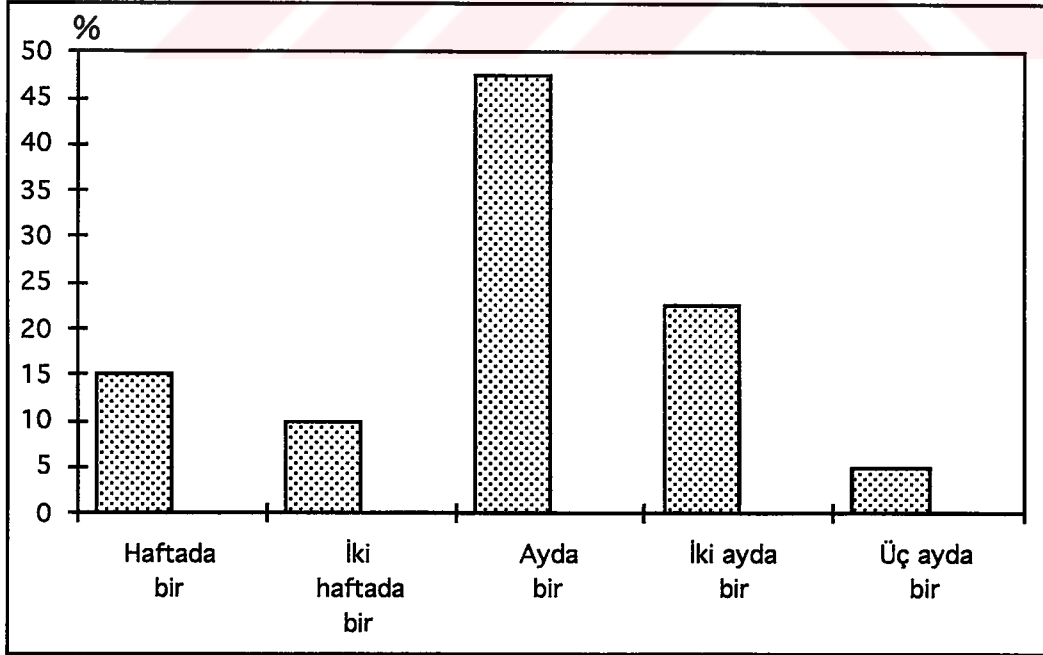
Şekil 13. Sigara içen RAS'lı bireylerin sigara kullanım oranı.

Aftların rekürrent sıklığını belirlemeye yönelik yaptığımız incelemede de en sık aralıklarla aftın ayda bir oluştuğu % 47.5 olarak tesbit edildi (Şekil 14). Tedavi öncesi ve sonrası aftların rekürrentleri değerlendirildiğinde plasebo verilen gruba göre çinko sülfat verilen grupta anlamlı bir düşüş tesbit edildi ($p<0.01$), (Tablo 12,13).

Hasta popülasyonumuzda aftlar daha sıklıkla alveoler mukozada % 29.9, bukkal ve labial mukozada % 25.9 ve dilde % 22.1 olarak tesbit edildi. RAS yapışık dişetinde % 7.8 oranında tebit edilirken, % 3.9 oranında sert damakta saptandı (Şekil 15).

Rekürrent aftöz ülserli bireylerde subjektif ağrı durumu değerlendirildiğinde % 70 bireyde şiddetli ağrının olduğu belirlendi (Şekil 16).

İncelediğimiz RAS'lı bireylerde aktif ülser sayısı olan birey oranı % 37.5 iken 2 ve daha yukarı ülseri olanların oranı % 62.5 olarak tesbit edildi (Şekil 17).



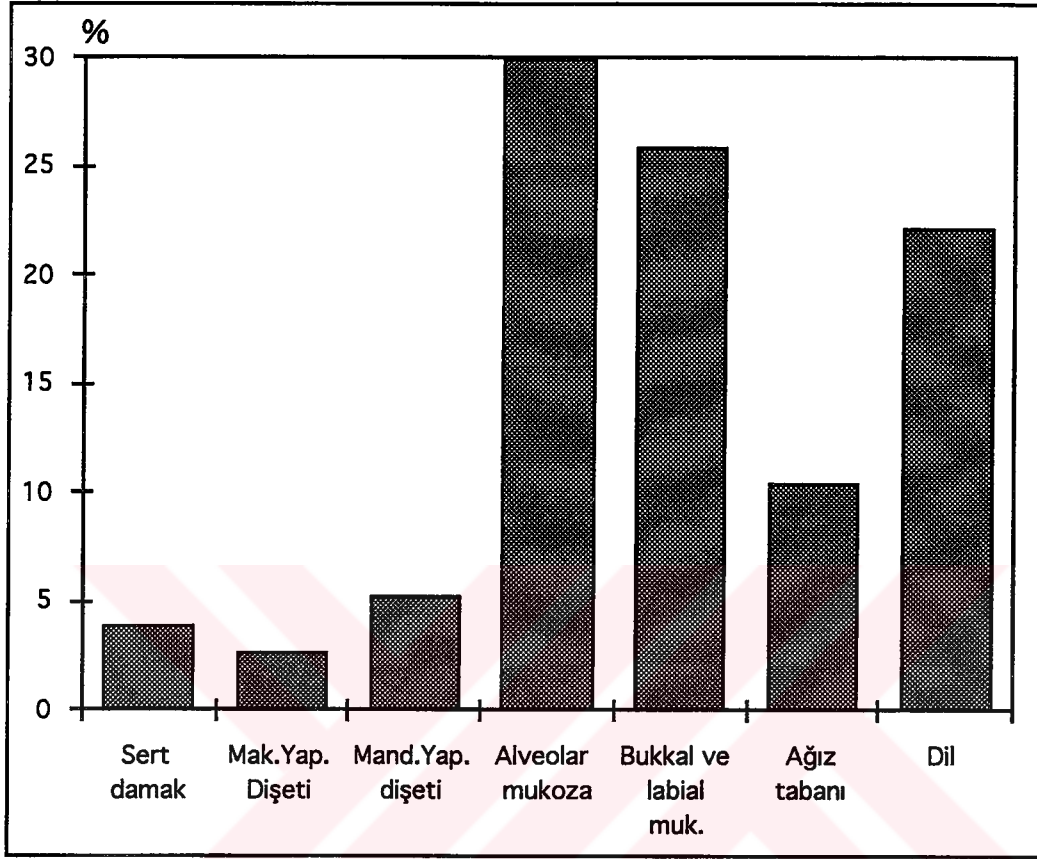
Şekil 14. Aftların rekürrent sıklığının dağılımı.

Tablo 12. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası aftların rekürrent durumları.

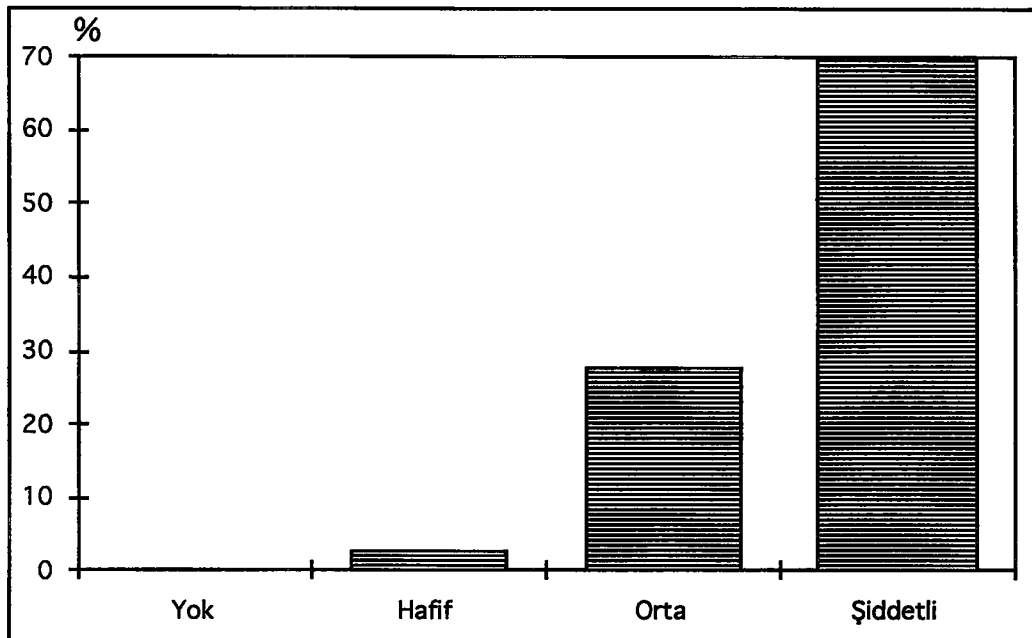
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	Çinko verilen grup	Plasebo	Çinko verilen grup	Plasebo
1 hafta	5	1	-	-
2 hafta	4	1	2	1
1 ay	9	10	3	11
2 ay	2	6	3	5
3 ay	-	2	1	2
3 aydan sonra	-	-	11	1

Tablo 13. Plasebo ve çinko sülfat verilen grupların tedavi öncesi ve sonrası aftların rekürrentlerinin Kolmogorov-Smirnov iki örnek testine göre karşılaştırılması

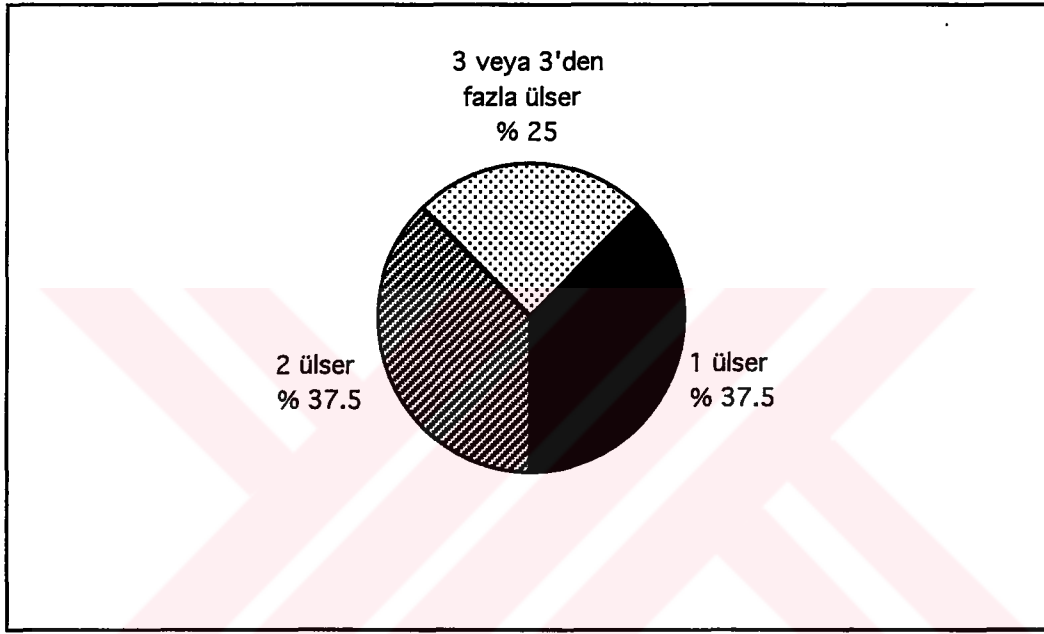
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası	
	X ²	P	X ²	P
Plasebo	4.60	>0.05	10.00	<0.01
Çinko verilen grup				



Şekil 15. Minör aftöz ülserlerin lokalizasyonu.



Şekil 16. RAS'lı hastaların ağrı durumu



Şekil 17. RAS'lı aktif ülser sayısı

TARTIŞMA

Minör rekürrent aftöz stomatitis periyodik rekürrentler sergileyen oral müköz membranın ağrılı, küçük, yuvarlak veya oval ülserleriyle karakterize bir hastalıdır.⁵⁸ Bu lezyonlar daha sıklıkla bukkal ve labial mukozada, dilin ön yüzeyinde, ağzın tabanında ve yumuşak damakta görülmesine rağmen sert damakta, dil dorsumunda ve gingiva gibi keratinize mukozada da görülebilir.^{9,13}

Günümüze kadar çok farklı tedavi metodları önerilmiştir.¹ Ancak son yıllarda immünmodülatör ilaçlardan istifade edilmesinin yanısıra immün sistemi destekleyici beslenmeye önem verilmiştir.^{1,45} Bu amaç doğrultusunda çinko minerali ilgi odağı olmuştur.^{45,61} Bizim çalışmamızda minör rekürrent aftöz stomatitisli bireylere immün destekleyici bir mineral olan çinko sülfatı vererek kısa ve uzun dönem etkisini güvenilir bir metodla değerlendirmek amaç edinildi.

Çinko insan vücudunda bulunan ikinci iz elementtir ve bütün yaşayan hücrelerde ve vücut sıvılarında mevcuttur.⁷⁸ Çinko bitkilerin, hayvanların ve insanların normal büyümeleri için temel besindir.^{43,45,69,74} Mikroorganizmalar, bitkiler ve hayvanların büyümesinde çinkonun rolü yıllar önce tesbit edilmesine rağmen insanlar üzerindeki rolü 1963'de fark edilmiştir.⁸¹ Yetişme çağındaki çocuklar, hamile kadınlar, yaşlılar, allerjisi ve kronik hastalığı olan kişiler ve vejeteryanlar çinko eksikliğine maruz kalabilecek potansiyel risk gruplarıdır.⁸²

Şiddetli çinko eksikliğinin en belirgin semptomları bülloz püstüler dermatit, diyare, alopesi, mental bozukluklar, hücresel immünitenin bozulmasına bağlı enfeksiyonlardır.⁷⁷ Eğer tedavi edilmezse ölüm meydana gelebilir. Orta derecede çinko eksikliği büyüme geriliği, erkeklerde hipogonadizm, deri değişiklikleri, kötü iştah, mental bozukluk, anormal karanlık adaptasyonu ve kötü yara iyileşmesine neden olabilir.⁸³ İnsanlarda şiddetli ve orta dereceli çinko eksikliklerinin, kliniksel, biyokimyasal ve diagnostik belirtileri iyi bilinmesine rağmen, hafif veya marginal çinko eksikliklerini fark etmek zordur.⁸³ Diyetteki çinko eksikliği aylar ve yıllarca devam ederse hafif veya marginal çinko eksikliği meydana gelebilir.⁶² Generalize malnütrisyon ve belirli besin eksiklikleri

bozulmuş bir immün cevapla sonuçlanabilir.⁴⁵ İmmün cevap üzerine beslenmenin etkisi antikora bağlı immünite, hücresel immünite ve fagositozis olmak üzere 3 major efektör mekanizmalar arasında kompleks bir ilişkiyi içerir. Mukozal ve bariyer immünite immün cevabın bir komponenti olarak düşünülmesine rağmen, bireyin beslenme durumundan etkilenebilir.

RAS'ın görülme yaşı farklılıklar arzeder. Genellikle 5 yaşından sonra başlayıp 65 ve üzeri yaş grubuna kadar uzanmaktadır.^{13,24} Dolayısıyla çalışmalarda farklı yaş grupları ele alınmıştır. Nitekim Khandwala ve arkadaşları⁴⁹ 1997 yılında yaptıkları çalışmalarına 18 yaşından büyük olan bireyleri dahil etmişlerdir. Bizim araştırmamıza da tedavi protokolü açısından 10 yaşından büyük bireyler alındı.

Araştırmalarda gerek kanın, gerekse tükürüğün belirli saatlerde toplanmasının önemi vurgulanmıştır.^{30,44,84,85} Nitekim araştırmamızda da kan ve tükürük örnekleri toplanırken bu hususa özen gösterildi. Tükürük örnekleri öğle yemeğinden en az 1 saat sonra toplanırken, kan örnekleri yine aynı saatte hasta oturur pozisyonda iken alındı. Alınan numunelerin korunmasında ayrıca özen gösterilmesi gereken diğer bir husustu. Bazı çalışmalarda numunelerin -70°C'de muhafaza edilmesi önerilirken,^{77,84} çoğu çalışmada -20°C'nin daha uygun olacağı vurgulanmıştır.^{5,86-88} Bizim çalışmamızda da elde edilen numunelerin -20°C'de saklanması uygun görüldü.

Tükürükteki çinkonun fizyolojik rolü üzerine bilgiler kısıtlı olmasına rağmen oral sağlığın korunmasındaki önemini belirten çalışmalar mevcuttur.⁶⁷ Bu çalışmalarda tükürükteki çinko seviyesinin ölçümünde farklı yöntemler denenmiştir.^{67,77,85} Biz ise araştırmamızda tükürükteki çinko seviyesini ALP aktivitesine bakarak karar verdik.

Vücuttaki çinkonun seviyesinin ölçümünde ise farklı yöntemler kullanılmıştır. Bunlar; serumda ALP aktivasyonuna bakılması,^{46,69,89} serumda albumin konsantrasyonuna bakılması ve otomic absorption spectrometer yöntemi ile çinkonun vücuttaki düzeyinin direkt olarak belirlenmesidir.^{44,73,91}

Bazı araştırmacılar bu yöntemi sadece serumda kullanırken,¹⁷ bazıları ise serumla ilaveten saçta da kullanmışlardır.⁶³ Bizimde araştırmamızda hem tükürükte ALP aktivitesini hem de serumda ALP aktivitesini incelemenin yanısıra serumda ALB

konsantrasyonuyla birlikte yine serumda atomic absorption spectrometer yöntemi ile direkt çinko seviyesine bakıldı.

Çinkonun RAS tedavisinde başarılı olarak kullanılan önemli bir esansiyel element olduğu bildirilmiştir.^{16,17,63} Ancak aşırı alınımından kaçınılmalıdır. Çünkü 100-300 mg/gün farmakolojik dozları akut toksisiteye neden olabilir.⁹² WHO'nun tavsiye ettiği diyet dozu 15-100 mg/gün'dür.^{86,92} Ancak değişik çalışmalarda farklı zamanlarda farklı oranlar kullanılmıştır. Solomans ve arkadaşları⁹³ 28 gün (günde 50-100 mg) oral çinko verilmesini önerirken, Antoniou ve arkadaşları ise⁹⁴ günde 168 mg çinko asetat (50 mg çinko) verilmesinin uygun olacağını belirtmişlerdir. Krieger ve arkadaşları⁹⁵ ise bireylerde 220 mg (50 mg çinko) çinko sülfat ihtiva eden kapsüller kullandırmışlardır. Bizde çalışmamızda WHO'nun tavsiye ettiği diyet dozuna sadık kalıp Krieger'in metodunu kullanarak çinko verilecek minör RAS'lı gruba 220 mg/gün çinko sülfat (50 mg/çinko) verildi.

Başlangıç tükürük ALP aktivitesinin sağlıklı ile plasebo grubu ve sağlıklı ile çinko sülfat verilen grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3). Keza tükürük çinko seviyesinin belirlenmesinde potansiyel indikatör olarak kullanılmıştır.⁹³ Dolayısıyla RAS'lı bireylerde ALP aktivitesinin azalması beklenen bir sonuçtur. Başlangıçta plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 3). Ancak tedavi sonrasında da bu gruplar arasında (plasebo ve çinko sülfat verilen gruplar) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi (Tablo 7). Bu durum ise bize kısa süreli çinko sülfat verilmesinin tükürük ALP aktivitesi üzerine olumlu katkı sağlayamayacağını düşündürdü.

Tükürükte olduğu gibi serumda da ALP aktivitesi incelenerek tüm gruplar arası değerlendirmeler yapıldı. Sağlıklı ile plasebo ve sağlıklı ile çinko sülfat verilen grup arasında başlangıç serum ALP aktivitesi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasında bir fark bulunamadı (Tablo 4). Tedavi sonrasında plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edildi (Tablo 7). Bu durum bize çinko sülfat verilmesini takiben serum ALP aktivitesinin arttırıldığı görüşünü desteklemektedir. Nitekim birçok çalışmada çinkonun serum ALP

aktivitesini etkilediği belirtilmiştir.^{48,69,71,74} Bulgularımız Baer ve arkadaşlarının⁴⁶ bulgularını destekler niteliktedir. Keza onlarda iki hafta çinko sülfat verilmesini takiben serum ALP aktivitesinde artışlar olduğunu rapor etmişlerdir.

Çinko kan plazmasında büyük ölçüde albuminle taşınmaktadır.^{43,61} Dolayısıyla çoğu çalışmada kandaki çinko seviyesinin tesbitinde serum ALB seviyesi parametre olarak kabul edilmiştir. Biz de çalışmamızda serum ALB değerlerini esas aldık. Başlangıç itibarıyla serum ALB değerleri her üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 5). Tedavi sonrasında ise plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak artmıştı (Tablo 7). Solomons⁶⁹ kanda albumin ile çinko konsantrasyonu arasında lineer bir ilişki olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda Solomons'un⁶⁹ bulgularıyla uyum içerisindeyiz.

Çinkonun vücuttaki düzeyini direkt olarak tesbit etmeye yönelik olan atomic absorption spectrometer yöntemi birçok çalışmada kullanıldığı gibi^{16,17,73,74} araştırmamızda da kullanılmıştır. Bu yöntemle elde ettiğimiz verilere göz atarsak; sağlıklı ile plasebo ve sağlıklı ile çinko sülfat verilen grubun başlangıç serum çinko değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık varken, plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasında herhangi bir fark tesbit edilemedi (Tablo 6). Tedavi sonrasında ise plasebo ve çinko sülfat verilen grup arasında anlamlı bir fark bulundu (Tablo 7). Bulgularımız Wang ve arkadaşlarının⁶³ 1986'da aynı yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada elde ettikleri sonuçları desteklemektedir.

Grup içi karşılaştırmada tedavi öncesi ve sonrasında plasebo grubunda tüm değerler açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmazken çinko sülfat verilen grupta ise bütün değerler açısından istatistiksel olarak bir anlamlılık tesbit edildi (Tablo 8). Gruplar arası değerlendirmede plasebo ve çinko sülfat verilen grubun tükürük ALP'si istatistiksel olarak anlamlı değilken, gruplar arası değerlendirmede tükürük ALP aktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu durum çinko sülfat tedavisinin serum ALP aktivitesi değerlerinde anlamlı bir fark oluşturmaya karşın (Tablo 8) tükürük ALP aktivitesinde azda olsa etkileyeceğini düşündürmektedir.

Anket sonuçlarını değerlendirecek olursak; araştırmamıza dahil ettiğimiz bireylerin

% 72.5'i 21-40 yaş grubu arasında idi (Şekil 1). Axell ve Henricsson'un²⁴ incelediği popülasyonlarda da RAS'ın daha çok 25-34 yaşları arasında görüldüğü rapor edilmiştir. Bulgularımız Axell ve Henricsson'un²⁴ sonuçlarını desteklemektedir. Ancak Scully ve arkadaşlarının¹⁴ yapmış olduğu çalışmada ise RAS'ın en çok görüldüğü yaş 10-19 yaş olarak bildirilmiştir.

RAS'ın her iki seks grubunda da görüldüğü bildirilmesine rağmen kadınlar yönünde artış olduğu rapor edilmiştir.^{7,11} Keza incelediğimiz popülasyonda cinsiyet dağılımına göz attığımızda RAS'ın daha çok kadınlar da görüldüğü tesbit edilmiştir (% 65) (Şekil 2).

Araştırmamıza dahil ettiğimiz bireylerin sosyo-kültürel durumu incelendiğinde % 45 oranında yüksek okul mezunu bireylerin ilk sırayı oluşturduğunu bunu % 30 ile lise mezunu bireylerin takip ettiği tesbit edildi (Şekil 3). Ship'in²¹ yaptığı çalışmada da medikal, dental, hemşirelik ve veteriner öğrencilerinde RAS'ın görülme oranının arttığı belirtilmiştir. Bu durum bize sosyo-kültürel durumu iyi olan bireylerde RAS'ın fazla görüldüğünü değil bu bireylerin RAS'ı önemsiyerek müracaat ettiklerini düşündürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri ve Danimarka gibi ekonomik durumu iyi olan ülkelerde de RAS'ın yaygın olarak görülmesi^{8,24} hastalıkla sosyo-ekonomik durumun pek alakalı olmadığını göstermektedir. Keza bizim bulgularımızda sosyo-ekonomik yapıyla alakalı olmadığını destekler durumdaydı (Şekil 4).

Oral hijyen alışkanlıklarını belirleyen anket sorularımızı oral sağlığı belirleyen indekslerle birlikte değerlendirecek olursak; çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonumuzun sağlıklı gruba nazaran diştaşı yüzey indeksi açısından (CSI) istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi (Tablo 9). Gingival indeks (GI) ve plak indeksi (PI) değerlerinin ise tam tersine sağlıklı gruba nazaran istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar gösterdiği tesbit edildi. Bu durum bize ağız hijyeninin RAS'da predispozan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Zira Addy ve arkadaşları¹⁹ kötü oral hijyenini RAS'ın etiyolojileri arasında belirtmiştir. Nitekim Thyledesley¹¹ RAS'ın tedavisinde sıkı bir oral hijyen eğitimi önermiştir. Bizim hasta popülasyonumuzun

% 92.5 gibi büyük bir oranın dişlerini fırçaladıkları tesbit edilmiş olmasına rağmen (Şekil 5) elde edilen yüksek gingival ve plak indeks değerleri bu hastaların fırçalama işlemlerini bilinçsiz yaptıklarını ortaya çıkarmaktadır. Keza incelediğimiz RAS'lı bireylerin yetersiz bir oral hijyen alışkanlıklarına sahip oldukları tesbit edildi (Şekil 6-8). Kanımızca RAS'ın tedavisinde oral hijyen eğitime öncelikle önem verilmelidir.

Birçok hastalıktan sorumlu tutulan dengesiz beslenme RAS'ın etiolojisinde de önemli bir yere sahiptir.^{1,45} Son yıllarda bilim adamları aminoasit, protein, kalori, fosfor ve çinko gibi bazı diyet komponentlerinin kısıtlanmasının spesifik immün hastalıklara sebep olabileceğini rapor etmişlerdir.⁴⁵ Bir erişkinde günlük çinko alımı ortalama 10 mg'dir. Et, balık, midye gibi hayvansal besinlerde en yüksek yoğunluk da bulunur ve biyoyararlılığı daha fazladır. Bitkisel besinlerde, hububatlarda (mercimek, mısır, buğday) çinko konsantrasyonu yüksek olsa da fosfat bileşikleri ve fitatlar çinkoyu bağlayarak, emilimi olumsuz yönde etkiler. Bu nedenle diyetleri daha çok tahıla dayalı ve hayvansal besinleri çok az tüketen popülasyonda hafif çinko eksikliği hak sağlığı sorunu yaratacak boyutlarda olabilir.⁶² Araştırmamızda incelediğimiz popülasyonumuzda çinkodan zengin beslenme yapan bireylerin oranı % 2.5 gibi düşük bir oranda tesbit edilmiştir (Şekil 9, Tablo 10,11).

RAS'ın etiolojisinde genetiğin rolü olabileceği ileri sürülmüştür.^{10,26} Miller ve arkadaşları²² çift yumurta ikizlerinde normal ikizlere göre daha fazla RAS görüldüğünü tesbit etmişlerdir. Nitekim incelediğimiz RAS'lı popülasyonda yakın aile bireylerinde de RAS görüldüğü tesbit edilmiştir (Şekil 10).

Hastalardan aldığımız anamnezlerde bireylerin % 67.5'inde RAS'ın 2 yıl veya daha fazla bir süredir görüldüğü tesbit edilmiştir (Şekil 11). Keza Axell ve Henricsson'un²⁴ çalışmasında da 2-4 yıldır RAS görüyor diyenlerin oranı % 54 olarak rapor edilmiştir. Bulgularımız literatür sonuçları ile uyum içerisindeydi.

İncelediğimiz RAS'lı bireylerin büyük çoğunluğu sigara içmemekteydi (% 80) (Şekil 12,13). Yapılan araştırmalarda sigara içen bireylerde RAS'ın daha az görüldüğü rapor edilmiştir.^{97,98} Bunun sebebi olarakda sigara kullanımının oral mukozanın keratinizasyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak da mukozanın travmadan daha az

etkilendiği şeklinde idi.⁸⁹

Ülserlerin rekürrent sıklığı hastadan hastaya değişiklik gösterebilir.¹⁹ Bazı hastalar hemen hemen sürekli ülserin olduğu hikayesini vermesine rağmen normal olarak rekürrentler 1-4 ay aralıklarla meydana geldiği belirtilmiştir.^{5,13,14} Meiller ve arkadaşları⁸ yaptıkları çalışmada inceledikleri popülasyonda 10 kişide 1 aylık periyodlarla rekürrentler tesbit ederken, diğer bireylerde 3 veya 4 ay aralıklarla rekürrentlerin olduğunu tesbit etmişlerdir. Woo ve arkadaşları¹⁰ da yine benzer bulgu elde etmiş olup, çalıştıkları popülasyonun % 50'sinden fazlasının 1-3 ay arasında rekürrent gösterdiğini % 30 kadarının ise sürekli rekürrentler sergilediğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da rekürrent sıklığı 1 hafta ile 1 ay arasında değişiklik göstermesine rağmen daha sıklıkla 1 ay idi (Şekil 14). Başlangıçta plasebo ve çinko sülfat verilen grupların tedavi öncesi ve sonrası aftlarının rekürrent dağılımı incelendiğinde tedavi öncesi rekürrentlerin 1 ayda yoğunlaştığı tedavi sonrası ise plasebo grubunda herhangi bir değişiklik görülmezken çinko sülfat verilen grupta rekürrentlerin uzadığı tespit edildi (Tablo 12). Tedavi öncesi aftların rekürrentleri açısından plasebo ve çinko verilen grup arasında istatistiksel açıdan bir fark yok iken, tedavi sonrası aralarındaki fark anlamlı bulunmuştur (Tablo 13).

RAS görülme yerlerine bakıldığında Scully ve arkadaşları¹⁴ dudaklar, yanaklar ve dilde daha çok görüldüğünü bildirmişlerdir. Ancak ülserlerin sert damak, dil dorsumu ve gingiva gibi ağzın herhangi bir bölgesinde de görülebileceği rapor edilmiştir.^{1,10} Bizim çalışmamızda da RAS'ın alveoler mukozada bukkal ve labial mukozada ve dilde en çok lokalize olduğu tesbit edildi. Bunun yanı sıra mandibulada yapışık dişetinde, maksillada yapışık dişetinde ve sert damakta ülserlerin lokalize olduğu görüldü (Şekil 15).

Hemen hemen bütün literatürlerde rekürrent minör aftöz stomatitisin ağrılı olduğu belirtilmiştir.^{10,13,50,100} Neville ve arkadaşları⁹ minör ülserlerin ağrılı olduğunu fakat, ağrının ülserlerin çapına göre farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir. Khandwala ve arkadaşları⁴⁹ ise RAS için bir ağrı skalası oluşturmuş ve subjektif bulguları objektif olarak değerlendirmişlerdir. Yaptıkları bu değerlendirmede minör rekürrent ülserlerin orta dereceli ağrılar olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da aynı skala kullanılarak yapılan değerlendirmede ağrının şiddetli skorda yoğunluk gösterdiği belirlendi (Şekil 16).

Araştırmalarda rekürrent minör aftöz ülser sayısının bir kişide bir veya birkaçane olacağı rapor edilmiştir.^{1,15,49,100} Araştırmacıların genel ortak görüşü ise 1-5 arasında olduğu yönündedir.^{9,10,15} İlk muayeneye göre hastalarımızın ağzında mevcut olan minör aftöz ülserlerin sayısı literatürleri destekler niteliktedir (şekil 17).



SONUÇLAR

1. RAS multifaktöriyel bir etiyolojiye sahiptir. Bunlardan biride dengesiz beslenmenin sonucu meydana gelen çinko eksikliğidir.

2. Vücudun günlük çinko ihtiyacını karşılamak için çinkodan zengin gıda alınımına özen gösterilmelidir.

3. Yapılan incelemede bizim RAS'lı hastalarımızın % 42.5'inde serum çinko değeri normalin altında bulunmuştur.

4. RAS'lı popülasyonumuzda serum çinko değeri sağlıklı bireylerden düşük bulunmuştur. Çinko sülfatın profilaktik olarak verilmesinden iyi sonuçlar alınmıştır.

5. Çinko sülfatla yapılacak RAS tedavisi sıkça kullanılan lokal ve sistemik steroid tedavilerinden çok daha ucuz ve çok daha az toksiktir.

6. Çinko sülfat verilerek serumda çinkonun artmasıyla birlikte albumin değerlerinde artışlar gözlenmiştir. Bu sonuç çinko ile albumin arasındaki lineer bağlantıyı desteklemektedir.

7. Çinko sülfat verilmesini takiben ülserlerin rekürrent sıklığında önemli azalmalar olmuştur.

8. RAS'lı bireyler oral hijyene özen göstermelidir. En az 6 ayda bir diş hekimine muayene olmalıdır ve ağızdaki tüm travmatik oluşumlar ortadan kaldırılmalıdır.

9. RAS her iki seks grubunda da görülmesine rağmen, kadınlarda daha fazla görüldü.

10. Hemen hemen her yaşta görülmesine rağmen daha çok ilk üç dekatda görülür.

11. RAS genetik yatkınlık sergilemektedir.

12. Patogenezinde immunitenin aracılık ettiği epitelin yıkımı söz konusu olabilir.

KAYNAKLAR

1. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis: an update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 141-147.
2. Ylikontiola L, Sorsa T, Häyrynen-Immonen R, Salo T. Doxymycine-cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 329-333.
3. Pedersen A, Pedersen BK. Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 76: 616-619.
4. Brice SL. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1997; 83: 14-20.
5. Wu-Wang CY, Patel M, Feng J, Milles M, Wang SL. Decreased levels of salivary prostoglandin E₂ and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis. Archs Oral Biol 1995; 40(12): 1093-1098.
6. Cooke BED. Recurrent oral ulceration. Br J Dermatol 1969; 81: 159-161.
7. McCarthy PL, Shklar G. Diseases of the oral mucosa. Philadelphia: Lea and Febiger, 1980: 319-333.
8. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, Depaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72: 425-429.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology. Philadelphia: WB Saunders Company 1995: 236-241.
10. Woo SB, Sonis TS. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. JADA 1996; 127: 1202-1213.
11. Thldesley WR. Oral medicine. Oxford: Oxford University Press, 1989: 70-85.
12. Sbohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol

- 1992; 74: 455-458.
13. Rennie JS, Reade PC, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1985; 159: 361-367.
 14. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-27.
 15. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 79-86.
 16. Endre L. Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 559-561.
 17. Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, Sobel RE. Zinc sulfate supplementation for treatment of recurring oral ulcers. *South Med J* 1977; 70(5): 559-561.
 18. Collier PM, Neill SM, Copeman PWM. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992; 126: 185-188.
 19. Addy M, Tapper-Jones L, Seal M. Trial of astringent and antibacterial mouthwashes in the management of recurrent aphthous ulceration. *Brit Dent J* 1974; 136: 452-455.
 20. Miller MF, Ship II, Ram C. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 532-537.
 21. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 400-406.
 22. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49(5): 409-412.
 23. Lehner T. Progress report: Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977; 18: 491-511.
 24. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-125.
 25. Pedersen A. Are recurrent oral aphthous ulcers of viral etiology? *Med Hypotheses* 1991; 36: 206-210.

26. Nsamba C, Kaluskar SK. Inheritance of recurrent aphthous ulceration of the mouth. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 361-362.
27. Brody HA, Silberman S. Studies on recurrent oral aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 27-34.
28. Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432-437.
29. Haisraeli -Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-636.
30. Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B₁₂, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 517-520.
31. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 397-402.
32. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-1570.
33. Mandel ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987; 66: 623-627.
34. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and Tsuppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205-208.
35. Siegel MA, Jacobson JJ. Inflammatory bowel diseases and the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 12-14.
36. Gapoh OK, Qureshi RM, Hendrickse MT. Recurrent buccal space abscesses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 33-36.
37. Logan HL, Lutgendorf S, Hartwig A, Lilly J, Berberich SL. Immune, stress and mood markers related to recurrent oral herpes outbreaks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 48-54.

38. Challocalombe SJ, Batchelor JR, Kennedy LA, Lehner T. HLA antigens in recurrent oral ulceration. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1717-1719.
39. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 886-891.
40. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, dequamative, and bullous diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 555-571.
41. Nolan A, Lamey PJ- Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-475.
42. Wright A, Ryan FP, Willingham SE, Holt S, Page SC. Food allergy or intolerance in severe aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J* 1986; 292: 1237-1238.
43. Fickel JJ, Freeland-Graves JH, Roby MJ. Zinc tolerance tests in zinc deficient and zinc supplemented diets. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 47-58.
44. Freeland-Graves JH, Hendrickson PJ, Ebangit ML, Snowden JY. Salivary zinc as an index of zinc status in women fed a low-zinc diet. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 312-321.
45. Keen CL. Zinc deficiency and immune function. *Annu Rev Nutr* 1990; 10: 415-431.
46. Baer MT, King JC, Tamura T, Margen S, Bradfield RB, Daugherty NA. Nitrogen utilization, enzyme activity glucose intolerance and leukocyte chemotaxis in human experimental zinc depletion. *Am J Clin Nutr* 1985; 44: 1220-1235.
47. Brown RS, Bottomley WK. Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 42-44.
48. Wray D. A double-blind trial of systemic zinc sulfate in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53(5): 469-472.
49. Khandwala A, Inwegen RGV, Alfano MC. 5 % Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. I: Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 222-230.
50. Stanley HR. Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33(3): 407-

416.

51. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *The Journal of Investigative Dermatology* 1977; 69: 499-509.
52. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175-181.
53. Matthews RW, Scully CM, Levers BGH, Hislop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and plasebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 189-191.
54. Khandwala A, Inwegen RGV, Charney MR, Alfano MC. % 5 Amlexanax oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. II: Pharmacokinetics and demonstration clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 231-238.
55. Ranzi T, Campanini M, Bianchi PA. Successfull treatment of genital and oral ulceration in Behçet's disease with topical 5-amino salicylic acid (5-ASA). *Br J Dermatol* 1989; 120: 471.
56. Pizarro A, Navarro A, Fonseca E, Vidaurrezaga C, Herranz P. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 1995; 133: 659-660.
57. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 388-395.
58. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 33-38.
59. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 504-507.
60. Onağ A, Vurgun N, Oksel F, Ertan P, Taneli B. Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında çinko ve bakır düzeyleri. *I.Ulusal Çinko Kongresi*, 1998: 697-700.

61. Milne DB. Trace elements. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders Company 1999: 1029-1055.
62. Arcasoy A. İnsan sağılığında çinkonun önemi. I.Ulusal Çinko Kongresi, 12-16 Mayıs 1997: 11-17.
63. Wang SW, Li HK, He JS, Yin TA. Le zinc, oligoelement et l'aphtose Le dosage du zinc plasmatique et le traitement de l'aphtose par le zinc. Rev Stomatol Chir Maxillofac 1986; 87(5): 339-343.
64. Pang JF. Relation between treatment with traditional Chinese medicine for recurrent aphthous ulcer and human zinc and copper. Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih 1992 (Abstract) 12(5): 280-282, 260-261.
65. Taylor LJ, Walker OM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. Br Dent J 1993; 175: 125-129.
66. Merchant HW, Gangarosa LP, Morse PK, Strain WH, Baisden CR. Zinc sulfate as a preventive of recurrent aphthous ulcers. J Dent Res 1981; 60 A: 609.
67. Etzel KR, Hempel JD, Keepsel RR. Identification of zinc proteins in rat parotid saliva. Archs Oral Biol 1997; 42(2): 173-179.
68. Zinc in human medicine. Lancet 1975; 2: 351-352.
69. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. Am J Clin Nutr 1979; 32: 856-871.
70. Vallee BL, Auld DS. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. Biochemistry 1990; 29(24): 5647-5659.
71. Tamura T, Shane B, Baer MT, King JC, Margen S, Stokstad ELR. Absorption of mono-and polyglutamyl folates in zinc-depleted man. Am J Clin Nutr 1978; 31: 1984-1987.
72. Açkurt F, Löker M. Sağlıklı beslenmede çinkonun yeri ve Türkiye'de çinko yetersizliği. I.Ulusal Çinko Kongresi, 1998: 519-525.
73. Prasad AS. Laboratory diagnosis of zinc deficiency. Journal of the American College of Nutrition 1985; 4: 591-598.
74. Bates J, McClain CJ. The effect of severe zinc deficiency on serum levels of

- albumin, transferrin, and prealbumin man. Am J Clin Nutr 1981; 34: 1655-1660.
75. Sandstead HH. Zinc nutrition in the United States. Am J Clin Nutr 1973; 26: 1251-1260.
76. Johnson DA, Alvares OF. Zinc deficiency-induced changes in rat parotid salivary proteins. J Nurt 1984; 114: 1955-1964.
77. Bales CW, Freeland-Graves JH, Askey S, Behmardi F, Robocik RS, Fickel JS, Greenlee P. Zinc, magnesium, copper and protein concentrations in human saliva: age-and sex-related differences. Am J Clin Nutr 1990; 51: 462-469.
78. Spolsky V. The epidemiology of gingival and periodontal disease. In: Carranza FA. Glickman's clinical periodontology. Philadelphia: WB Saunders Company 1990: 302-329.
79. Landsdown ABG. Zinc in the healing wound. Lancet 1996; 347: 706-707.
80. Kaçtıoğlu S. Minitab kullanıma giriş. Erzurum: Atatürk Ünivetsitesi Bilgisayar Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yayın No: 88-01, 1988.
81. Prasad AS. Zinc: The biology and therapeutics of an ion. Ann Int Med 1996; 125: 142-143.
82. Bağdatlığlu N, Nergiz C. Gıdaların çinko içeriği ve beslenme açısından önemi. I.Ulusal Çinko Kongresi, 1998: 761-765.
83. Prasad As. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. Am J Clin Nutr 1991; 53: 403-412.
84. Meurman JH, Collin HL, Niskanen L, Töyry J, Alaküijala P, Keinänen S, Vusitupa M. Saliva in non-insulin-dependent diabetic patients and control subjects. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1998; 86: 69-76.
85. Wright AL, King JC, Baer MT, Citron LJ. Experimental zinc depletion and altered taste perception for NaCl in young adult males. Am J Clin Nutr 1981; 34: 848-852.
86. Maragou P, Ivanyi L. Serum zinc levels in patients with burning mouth syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 71: 447-450.
87. Bennet KR, Reade PC. Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, tobacco smokers, and patients with minor aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med
-

- Oral Pathol 1982; 53(5): 461-465.
88. Toro RD, Capotorti MG, Gialanella G, Giudice MM, Moro R, Perrone L. Zinc and copper status allergic children. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 612-617.
 89. Taylor CM, Bacon JR, Aggett PJ, Bremner I. Homeostatic regulation of zinc absorption and endogenous losses in zinc-deprived men. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 755-763.
 90. Yaylalı B, Özyazar M, Bakan N. Çinko eksikliği ve fazlalığı. *Bilim Dialog* 1991; 6: 11-14.
 91. Smith JC, Holbrook JT, Danford DF. Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *Journal of the American College of Nutrition* 1985; 4: 627-628.
 92. Fosmire GJ. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 225-227.
 93. Solomons NW, Guerrero AM, Torun B, Johnson P, Milne DB. Studies on the feedback regulation of zinc absorption in humans. *Fed Proc (Abstract)* 1983; 42: 823.
 94. Antoniou CD, Shalhoub RJ, Elliot S. Zinc tolerance tests in chronic uremia. *Clin Nephrol* 1981; 16: 181-187.
 95. Krieger I, Alpern BE, Cunnane SC. Treatment neonatal zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1986; 43: 955-958.
 96. Greger JL, Sickles VS. Saliva zinc levels potential indicators of zinc status. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 1859-1866.
 97. Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 29(6): 832-836.
 98. Shapiro S, Olsan DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30(5): 624-630.
 99. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 463-465.
 100. Grattan CEH, Scully C. Oral ulceration: a diagnostic problem. *Br Med J* 1986; 292: 1093-1094.

EKLER**ANKET FORMU (EK-1)****1. Cinsiyetiniz**☐ Erkek☐ Kadın**2. Öğrenim düzeyiniz?**☐ İlkokul☐ Ortaokul☐ Lise☐ Yüksekokul☐ Tahsilim yok**3. Gelir düzeyiniz?**☐ 301 milyon ve yukarısı☐ 151-300 milyon☐ 150 milyon ve aşağı**4. Sarılık geçirdiniz mi?**☐ Evet (B,C ve diğer tipleri)☐ Hayır**5. Sık sık ishal oluyor musunuz?**☐ Evet☐ Hayır**6. Mide-barsak ile ilgili bir rahatsızlığınız var mı?**☐ Evet☐ Hayır**7. Sık sık gripal hastalık geçiriyor musunuz?**☐ Evet☐ Hayır**8. Bir yeriniz yaralandığında veya kesildiğinde yaranız normal sürede mi yoksa uzun sürede mi iyileşiyor?**☐ Normal☐ Uzun**9. Herhangi bir maddeye karşı allerjiniz var mı?**☐ Evet (Neye karşı olduğunu belirtiniz)☐ Hayır

10. Ailenizini diğer fertlerinde de bu durum var mı? (Sizin ağzınızda çıkan yaradan)

☐ Evet

☐ Hayır

11. Ağzınızda yara çıktığında tat alma duyunuzda bir değişiklik oluyor mu?

☐ Evet

☐ Hayır

12. Nasıl bir değişiklik oluyor?

☐ Acımsı bir tat

☐ Acı ve ekşi gıdalara karşı hassasiyet

☐ Metalik bir tat

13. Sigara içiyor musunuz?

☐ Evet

☐ Hayır

14. Günde ne kadar içiyor sunuz?

☐ Bir paketden az

☐ Bir paket

☐ İki paket

☐ Üç paket veya daha fazla

15. İştahınız nasıl?

☐ Kötü

☐ Normal

☐ İyi

16. Beslenme şekliniz?

☐ Daha çok sebze

☐ Daha çok tahıl

☐ Daha çok et

☐ Daha çok un ve nişastalı gıdalar

☐ Karışık

17. Aşağıdaki gıdalardan yiyor musunuz? Yediklerinizin sıklığını karşılarna işaretleyiniz.

	Arada sırada	Ayda bir	Haftada bir	Pek az
☐ İstiridye	☐	☐	☐	☐
☐ Midye	☐	☐	☐	☐
☐ Sığır karaciğeri ve böbreği	☐	☐	☐	☐
☐ Hindi, kaz ve ördek eti	☐	☐	☐	☐
☐ Yağsız sığır eti	☐	☐	☐	☐
☐ Koyun karaciğeri ve böbreği	☐	☐	☐	☐

18. Aşağıdaki gıdalardan yiyor musunuz? Yediklerinizin sıklığını karşılarna işaretleyiniz.

	Arada sırada	Ayda bir	Haftada bir	Pek az
() Orta yağlı sığır eti	()	()	()	()
() Kepekli ekmek	()	()	()	()
() Mercimek	()	()	()	()
() Bezelye	()	()	()	()
() Kuşburnu	()	()	()	()
() Kuru fasulye	()	()	()	()
() Orta yağlı koyun eti	()	()	()	()
() Barbunya	()	()	()	()
() Nohut	()	()	()	()

19. Dişlerinizi fırçalıyor musunuz?

- () Evet
() Hayır

20. Kaç defa fırçalıyorsunuz?

- () Aklıma geldiğinde
() Günde bir defa
() Günde iki defa
() Her yemekten sonra

21. Dişlerinizi ne kadar fırçalıyorsunuz?

- () Süresini bilmiyorum
() Her tarafını çok macunla çok kısa sürede fırçalıyorum
() 1-2 dakika
() 3 dakika veya daha fazla

22. Kürdan kullanıyor musunuz?

- () Evet
() Hayır

23. Diş ipi kullanıyor musunuz?

- () Evet
() Hayır

ARAŞTIRMA FORMU (EK-2 a)

Hastanın Adı : Adres:
 Soyadı :
 Cinsiyeti :
 Yaşı :

	1.Ölçüm	2.Ölçüm
Tükürük ALP (Alkaline Phosphatase)		
SerumALP		
Serum Çinko		
Serum Albumin (ALB)		

1. Aftların görülme sıklığı

- () Haftada bir
 () İki haftada bir
 () Ayda bir
 () İki ayda bir
 () Üç ayda bir

5. Ağrı

- () 0 (yok)
 () 1 (hafif)
 () 2 (Orta)
 () 3 (Şiddetli)

3. Aftların görülmeye başladığı zaman

- () Bir yıldır
 () İki yıldır
 () İki yıldan daha fazla

6. Ülserlerin sayısı

- () 1
 () 2
 () 3 veya 3'den fazla

4. Ülserlerin lokalizasyonu

- () Sert damak
 () Maksillada yapışık dişeti
 () Mandibulada yapışık dişeti
 () Alveolar mukoza
 () Bukkal mukoza
 () Ağzın tabanı
 () Dil

[illegible]

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİSLERİN TEDAVİSİNDE
ÇİNKONUN YERİ

Dt. Yasin ÇİÇEK

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 22.11.2000

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 30.11.2000

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Recep ORBAK

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Varol ÇANAKÇI

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Yaşar AYKAÇ

Jüri Üyesi : Yrd.Doç.Dr.Adnan TEZEL

Jüri Üyesi : Doç.Dr.Erol SELİMOĞLU

Enstitü Müdürü : Doç.Dr.Erol SELİMOĞLU

Ekim - 2000
ERZURUM

720
YÜKSEK LİSANS
T.C. ERZURUM
ÜNİVERSİTESİ
DOKTORA PROGRAMI