

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN HASTALIK ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba YÜLEK
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

KAHRAMANMARAŞ–2015

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



REKÜRREN AFTÖZ STOMATİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN HASTALIK ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Tuğba YÜLEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

KAHRAMANMARAŞ-2015

KABUL VE ONAY

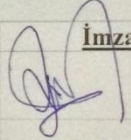
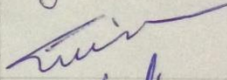
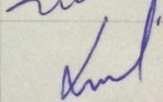
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Tuğba YÜLEK tarafından hazırlanan “Rekürren Aftöz Stomatitli hastalarda D Vitamini düzeylerinin hastalık üzerine etkisinin değerlendirilmesi ” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Tıpta Uzmanlık tezi olarak 11/09/2015 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:			İmza:
Başkan	Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK	Deri ve Zührevi Hastalıkları	
Üye	Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI	Deri ve Zührevi Hastalıkları	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kamil MÜLAYİM	Deri ve Zührevi Hastalıkları	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 11 / 09 / 2015

Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

ÖNSÖZ

Dermatoloji eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez çalışmam ve asistanlığım süresince ve sosyal hayatımda her türlü konuda desteklerini esirgemeyen, hocam **Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK**'e

Asistanlık süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen hocam **Yrd. Doç. Dr. M. Kamil MÜLAYİM**'e

Tıp Fakültesi Dermatoloji stajı süresince bilgisi, deneyimi ve mütevazılığı ile bana örnek olan, uzmanlık dalı olarak Deri ve Zührevi Hastalıkları'nı seçmeme vesile olan çok saygıdeğer hocam **Prof. Dr. Mehmet KARAKAŞ**'ave geç tanıdığım ancak derin bilgilerinden oldukça faydalandığım değerli hocam **Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI**'na

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına

Bütün fedakarlıkları, destekleri ve duaları için annem **Aliye KARAKAŞ** ve **Hatice ŞENTÜRK**'e ve babam **Hüseyin KARAKAŞ**'a çok teşekkür ederim. Çalışmam sırasında göstermiş oldukları anlayış, destek ve verdikleri moral için kardeşlerim **Esra KOYUNCU** ve **Köksal KARAKAŞ**'a ve çok kıymetli eşim **Levent YÜLEK**'e çok teşekkür ederim.

Tüm yorgunluğumu unutturan ve tekrar çalışabilmem için gerekli enerjiyi veren neşe kaynağım yeğenim **Defne Elif KOYUNCU**'ya teşekkür ederim.

Eylül 2015 Dr. Tuğba Yülek

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. RAS'ın Tanımı	3
2.2. RAS'ın Epidemiyolojisi	3
2.3. RAS'ın Klinik Özellikleri	5
<u>2.3.1. Minör aftöz ülserler</u>	5
<u>2.3.2. Majör aftöz ülserler</u>	5
<u>2.3.3. Herpetiform aftöz ülserler</u>	6
2.4. RAS'ın Etiyolojisi	6
<u>2.4.1. Ras'ın etiyojisinde rol oynayan predispozan faktörler</u>	7
<u>2.4.1.1. Travma ve lokal faktörler</u>	7
<u>2.4.1.2. Tütün kullanımı</u>	7
<u>2.4.1.3. Emosyonel stres</u>	8
<u>2.4.1.4. Hormonal değişiklikler</u>	9
<u>2.4.1.5. Hematolojik bozukluklar</u>	10
<u>2.4.1.6. İlaç reaksiyonları</u>	11
<u>2.4.1.7. Gıda ve kimyasallar</u>	12
<u>2.4.1.8. Enfeksiyöz faktörler</u>	13
<u>2.4.1.8.1. Bakteriyel ajanlar</u>	13
<u>2.4.1.8.2. Viral ajanlar</u>	14
<u>2.4.1.9. Genetik faktörler</u>	15
<u>2.4.1.10. İmmünolojik bozukluklar</u>	16

<u>2.4.2.Rekürren Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Sistemik Hastalıklar</u>	16
<u>2.4.2.1. Behçet hastalığı</u>	16
<u>2.4.2.2. Gastrointestinal sistem hastalıkları</u>	17
<u>2.4.2.3. HIV'e eşlik eden RAS</u>	18
<u>2.4.2.4.Periyodik ateş, aftözstomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu</u>	18
<u>2.4.2.5. MAGIC sendromu (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)</u>	19
<u>2.4.2.6. Sweet sendromu</u>	19
<u>2.4.2.7. Siklik nötropeni</u>	19
<u>2.4.2.8. Reiter sendromu</u>	20
2.5. Histopatoloji	20
<u>2.5.1. Ülser alanı</u>	20
<u>2.5.2. Ülserin lateralindeki bölge</u>	21
2.6. Teşhis	21
2.7. Ayırıcı Tanı	21
<u>2.7.1. Travmatik ülserler</u>	22
<u>2.7.2. Vincent hastalığı (akut nekrotizan ülseratif jinjivo stomatit)</u>	22
<u>2.7.3. Nekrotizan stomatit (noma)</u>	22
<u>2.7.4. Nekrotizan siyalometaplazi</u>	23
<u>2.7.5. Enfeksiyonlara bağlı oral ülserler</u>	23
<u>2.7.5.1. Herpes simplex virus (HSV)</u>	23
<u>2.7.5.2. Varisella zoster virüs (VZV)</u>	24
<u>2.7.5.3. Herpanjina</u>	24
<u>2.7.5.4. El-ayak-ağız hastalığı</u>	24
<u>2.7.5.5. Sifiliz</u>	25
<u>2.7.5.6. Tüberküloz</u>	25
<u>2.7.5.7. Derin mikozlar</u>	25
<u>2.7.6. Büllü dermatozlar</u>	26
<u>2.7.7. İlaçlar ile ilişkili oral ülserler</u>	26
<u>2.7.8. Dermatozlara ve sistemik hastalıklara eşlik eden oral ülserler</u>	27

<u>2.7.9. Malign lezyonlar</u>	27
2.8. Tedavi	28
<u>2.8.1. Lokal tedaviler</u>	28
<u>2.8.1.1. Lokal anestezi</u>	29
<u>2.8.1.2. Antiseptik ve antiinflamatuar ajanlar</u>	29
<u>2.8.1.3. Fiziksel yöntemler</u>	30
<u>2.8.1.4. Lokal steroidler</u>	31
<u>2.8.1.5. Diğer lokal tedavi ajanları</u>	31
<u>2.8.2. Sistemik tedaviler</u>	32
<u>2.8.2.1. Kolşisin</u>	32
<u>2.8.2.2. Pentoksifilin</u>	33
<u>2.8.2.3. Sistemik kortikosteroidler</u>	33
<u>2.8.2.4. Diaminodifenilsülfon (DADPS), Dapson</u>	33
<u>2.8.2.5. Levamizol</u>	34
<u>2.8.2.6. Talidomid</u>	34
<u>2.8.2.7. Antimetabolitler: azatiyoprin ve metotreksat</u>	35
<u>2.8.2.8. İmmunomodülatörler/kalsinörin inhibitörleri</u>	35
<u>2.8.2.9. Biyolojik ajanlar: <i>infiximab</i> ve <i>etanersept</i></u>	36
<u>2.8.2.10. Diğer sistemik tedaviler</u>	36
2.9. İmmünpatogenez	36
2.10. D Vitamini	39
<u>2.10.1. D Vitamini sentez ve metabolizması</u>	40
<u>2.10.2. D vitamini üretimini etkileyen faktörler</u>	41
<u>2.10.3. 1,25 (OH) 2D3'ün sentezini etkileyen faktörler</u>	42
<u>2.10.4. D vitamini kaynakları</u>	42
<u>2.10.5. D vitamini ihtiyacı</u>	42
<u>2.10.6. Serum D vitamini değerlerinin yorumlanması</u>	43
<u>2.10.7. D vitamininin fonksiyonları</u>	44
<u>2.10.7.1. Kemik metabolizması ile ilgili fonksiyonları</u>	44

<u>2.10.7.2. Kemik metabolizması dışı fonksiyonları</u>	45
<u>2.10.7.2.1. D vitamini ve immün sistem</u>	46
<u>2.10.7.2.2. D vitamini ve kanser</u>	49
<u>2.10.7.2.3. D vitamini ve kalp hastalıkları</u>	50
<u>2.10.7.2.4. D vitamini ve diabetes mellitus</u>	50
<u>2.10.7.2.5. D vitamini ve allerjik hastalıklar</u>	51
<u>2.10.7.2.6. D vitamini ve multiple skleroz (MS)</u>	51
<u>2.10.7.2.7. D vitamini ve sistemik lupus eritematozus (SLE)</u>	52
<u>2.10.7.2.8. D vitamini ve romatoid artrit (RA)</u>	52
<u>2.10.7.2.9. D vitamini ve behçet hastalığı</u>	52
<u>2.10.7.2.10. D vitamini ve psöriazis</u>	53
<u>2.10.7.2.11. D vitamini ve hashimoto tiroidi</u>	53
3. GEREÇVEYÖNTEM	55
3.1. Olgular	55
3.2. Biyokimyasal Ölçümler	56
3.3. İstatistiksel değerlendirme	57
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	63
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKLAR	69
8. EKLER	90
9. ÖZGEÇMİŞ	93

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Serum 25 (OH) D3 seviyelerinin sağlık üzerine etkileri.	44
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri ve labaratuvar değerleri	59
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının deri tiplerinin ve güneş koruyucu kullanımının incelenmesi	61
Tablo 4. RAS hastaları ve kontrol grubu ortalama D vitamini seviyeleri ve D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırılması	62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini sentezi.....	41
Şekil 2. D vitaminin doğal ve edinsel bağışıklık üzerindeki etkileri.....	47
Şekil 3. D vitamini eksikliğine ait risk faktörleri ve olası etkileri.....	54

KISALTMALAR

25 (OH) D3	:	25 hidroksi vitamin D3
APC	:	Antigen presenting cell (antijen sunan hücre)
BD	:	Behçet's disease (Behçet hastalığı)
CMV	:	Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CRP	:	C-reaktif protein
DADPS	:	Diaminodifenilsülfon
DBP	:	D vitamini bağlayıcı protein
DNA	:	Deoksiribonükleik asit
EBV	:	Epstein-Barr virüs
FDA	:	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi)
HAÜ	:	Herpetiform aftöz ülser
HHV-6	:	Human herpes hominis virüs-6
HIV	:	Human immunodeficiency virüs
HLA	:	Human leukocyte antigen (Human lökosit antijeni)
HP	:	Helicobacter pylori (Helikobakter pilori)
HSV	:	Herpes simpleks virüs
ICAM-1	:	Intercellular adhesion molecule (İntersellüler adezyon molekülü)
IFN- γ	:	Interferon gamma (İnterferon gama)
IL	:	Interleukin (İnterlökin)
ISGBD	:	The International Study Group for Behçet Disease (Uluslararası Behçet Hastalığı çalışma grubu)
ITR-ICBD	:	International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet Disease (Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri Revizyon Ekibi)
IU	:	International unit (Uluslararası ölçü birimi)
KSÜ	:	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
LFA	:	Lymphocyte function associated antigen (Lenfosit fonksiyon antijeni)
M. tuberculosis	:	Micobacterium tuberculosis (Mikobakteriyum tüberkülozis)
MAGIC	:	Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage
MCs	:	Mast cells (Mast hücreleri)
MiAÜ	:	Minör aftöz ülser

MjAÜ	:	Majör aftöz ülser
MMP-8	:	Matriks metallo proteinaz-8
NK	:	Natural killer (Doğal öldürücü hücreler)
NSAIDs:	:	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç)
PFAPA	:	Periyodik ateş, aftöz, stomatit, faranjit, adenit
PTH	:	Parathormon
RA	:	Rheumatoid Arthritis (Romatoid artrit)
RANKL:	:	Receptoractivator of nuclear Factor kapa (Reseptör aktivatör nükleus faktör)
RAS	:	Recurrent aphthous stomatitis (Rekürren aftöz stomatit)
S. mitis	:	Streptokokkus mitis
SLE	:	Systemic lupus erythematosus (Sistemik lupus eritematozus)
Tc	:	Cytotoxic T cell (T sitotoksik)
TLR	:	Toll like receptor (Toll benzeri reseptör)
TEN	:	Toxic epidermal necrolysis (Toksik epidermal nekroliz)
Th	:	T helper (T yardımcı)
TNF	:	Tumor necrosis Factor (Tümör nekrozis faktör)
Treg	:	T regulatory (T düzenleyici)
TSH	:	Thyroid stimulating hormone (Tiroid stimulan hormon)
U.S. RDI	:	United States reference daily intake (Birleşik Devletler günlük referans alımı)
UV	:	Ultraviolet (Ultraviyole)
VDR	:	Vitamin D receptor (D vitamini reseptörleri)
VZV	:	Varicella zoster virus (Varisella zoster virüs)

“Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda D Vitamini Düzeylerinin Hastalık Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi ”

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Tuğba YÜLEK

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

Eylül-2015

ÖZET

RAS; oral kavitede ortaya çıkan, dönem dönem yineleyen, belirgin sınırlı, eritemli halosu olan, sarı veya gri bir zemine sahip, yuvarlak veya oval ülserler ile karakterize, sık görülen bir durumdur. Etyolojisinde; lokal ve sistemik nedenler, genetik, immünolojik ve enfeksiyöz faktörlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda otoimmün kökenli olduğunu destekleyen bulgular olmasına rağmen kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün olmamaktadır.

Bu çalışmada otoimmün zeminde gelişebileceği düşünülen RAS'ta D vitamini düzeylerini değerlendirerek; otoimmün hastalıklarda etkinliği araştırılmış olan, immün-modülatuar özelliği olduğu düşünülen D vitamininin düzeylerini hasta ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniklerine Mayıs 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası 59 sağlıklı, 61 Rekürren aftöz stomatit tanısı konulmuş toplam 120 olgu alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol kullanımı, sistemik hastalık varlığı, günlük güneş maruziyeti, güneş koruyucu ürün kullanımı, başka bir deri hastalığı varlığı, özgeçmişleri ile ilgili bilgiler anket yöntemi ile sorgulandı. Başvuru sırasındaki aft lokalizasyonu ve sayısı not edildi. Hastalardan;

etyolojiye yönelik; tam kan sayımı parametreleri, Vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri ve eşlik edebilecek durumlar açısından; BUN, kreatinin, AST, ALT, kalsiyum, fosfor, iPTH, ALP, CRP, sedimentasyon ve TSH değerleri bakıldı. Tüm olgularda kanda 25 OH D vitamini düzeyi test edildi.

Çalışmamızda RAS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırıldı. D vitamini ortalama değeri hasta grubunda $8,93 \pm 5,79$ ng/ml iken kontrol grubunda $11,43 \pm 6,22$ ng/ml olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama değerler bakımından anlamlı bir farklılık saptandı. Hasta ve kontrol grupları D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunun %67,2'sinde eksiklik, %32,8'inde yetmezlik saptanırken; kontrol grubunun ise, %47,5'inde eksiklik, %52,5'inde ise yetmezlik saptandı. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında ferritin, vitamin B12 ve folik asit seviyeleri hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, ilk kez 25 (OH) D3 düzeyleri RAS ilişkisi değerlendirilmiştir ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Etyolojisi ve tedavisi net olmayan RAS'ta D vitamini düzeylerinin araştırılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, D vitamini

Sayfa Adedi:93

Danışman: Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

**“The Evaluation of the Impact of Vitamin D Levels in Patients with Recurrent
Aphthous Stomatitis”**

(Specialization Thesis)

MD. Tuğba YÜLEK

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

September-2015

ABSTRACT

RAS is a common condition, which occurs in the oral cavity, has echoing periods, with a erythematous halo and clear boundaries, yellow or gray ground and characterized by round or oval ulcers. It is known that there are local and systemic causes and genetic immunological and infectious factors in the etiology. Although there are recent findings which supports that it is caused by an autoimmune origin; it is not possible to mention a definitive etiologic factor.

In this study, we aimed to assess the vitamin D levels in RAS and healthy control group which is contemplated to be developed on the autoimmune ground and to compare the vitamin D levels whose impact was studied in autoimmune diseases and believed to have immunomodulatory characteristics.

There are a total of 120 volunteers included which are composed of 59 healthy and 61 patients diagnosed with RAS. All the cases included, were aged between 18-45 and admitted to dermatology clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University The Hospital of Medical School between May 2014-May 2015.

Age, gender, disease duration, family history, smoking habit, alcohol consume, systemic diseases, daily sun exposure, use of sunscreen, other skin disease presence and background info are gathered with the survey method. The number and the localization

of aphthous lesions were noted by the time of application. The complete blood count parameters, vitamin B12, folic acid and ferritin levels according to etiology and BUN, creatinine, AST, ALT, calcium, phosphorus, iPTH, ALP, CRP, blood rate and TSH levels according to accompanying conditions were evaluated. The 25 OH D vitamin levels were tested in all cases.

The vitamin D levels in patients and healthy control groups are compared in our study. The average value of vitamin D was $8,9\pm5,79$ ng/ml in patients and $11,4\pm6,22$ ng/ml in healthy control groups. A significant difference was found in the vitamin D levels between two groups. Two groups were also compared according to vitamin D intervals. While %67,2 of the patients had deficiency and %32,8 had insufficiency; %47,5 of the of the healthy control group had deficiency and %52,5 had the insufficiency. No significant difference found in the levels of ferritin, vitamin B12, folic acid and the values of hemoglobin and hematocrit between two groups.

To our knowledge, this study is the First to evaluate the 25 (OH) D3 levels in RAS and significant results have been detected. We believe that it will be useful to investigate the vitamin D levels in RAS which has an unclear etiology and treatment.

KeyWords: Recurrent aphthous stomatitis, vitamin D

PageNumber: 93

Supervisor: Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Yunanca bir sözcük olan ve yanma, ateşlenme ve iltihaplanma anlamlarına gelen “aft” kelimesi, ilk kez Hipokrat (M.Ö. 460–370) tarafından oral ülserleri betimlemek için kullanılmıştır (1). Etiyolojisi bilinmeyen, oral mukozanın ağrılı, tekrarlayıcı, tek veya çok sayıda ülserasyonlarıyla karakterize inflamatuvar bir durumdur (1-5).

Rekürren aftöz stomatit (RAS, Recurrent aphthous stomatitis) etiolojisinde; genetik faktörler, travma, hormonal faktörler, besin alerjisi, gluten enteropatisi, hematolojik faktörler, duygusal stres, enfeksiyöz faktörler ve immünolojik faktörlerin rol oynadığı düşünülmekle birlikte hastalığın etiyolojisi net olarak belirlenememiştir (6, 7). Aftöz lezyonu olan hastaların mukozalarında interlökin (IL, Interleukin)-2 ve Tümör Nekrotizan Faktör- α (TNF- α , Tumor necrosis factor) seviyelerinin yüksek; IL-10 seviyesinin ise düşük olduğunu saptayan veriler mevcuttur (8). IL-2 ve TNF- α pro-enflamatuvar sitokin olup IL-10 anti-enflamatuvar bir sitokindir (9). TNF- α class I majör histokompatibilite kompleksinin aşırı üretimine yol açarak, hücrelerin sitotoksik T hücrelerinin saldırısına hedef olmasına sebep olur (10). Son dönemlerde RAS’ın otoimmün kökenli olduğuna dair görüşler artmaktadır. Aftöz ülserli hastaların dolaşımında, oral mukozaya karşı aktive olan hümmoral antikorlar ve duyarlanmış T lenfositlerin olduğu gösterilmiştir. Bu sebep ile aftöz lezyon oluşumunda otoimmün mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. (6)

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli etkileri olan steroid yapısında yağda çözünen bir vitamindir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; enterosit, osteoblast, pankreas adacık hücreleri, over hücreleri, cilt fibroblastları, hipofiz hücreleri, plasenta, promiyelosit, monosit, lenfosit, distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda da 1,25 (OH) 2D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda D vitamini reseptörlerinin (VDR, Vitamin D receptor) olduğunun gösterilmesi üzerine; D vitamininin etkileri kemik metabolizması üzerine etkileri ve kemik metabolizması dışı etkileri olarak ayrı gruplarda incelenmektedir (11).

İmmün sistem hücrelerinde VDR, makrofaj ve dentritik hücrelerde 1 α hidroksilaz aktivitesinin bulunduğu gösterilmesi, ayrıca lokal olarak üretilen kalsitriolün inflamasyon bölgelerinde otokrin ve parakrin etkileri bulunduğunu

düşündüren çalışmaların mevcudiyeti; D vitamininin immünolojide etkili bir faktör olduğunu düşündürmektedir (12).

Bu çalışmada RAS hastalarında D vitamini düzeylerini sağlıklı kontroller ile kıyaslamayı ve D vitamininin, hastalığın etiyojisine olan olası rolünü araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 RAS'ın Tanımı

RAS; oral kavitede ortaya çıkan, dönem dönem yineleyen, belirgin sınırlı, eritemli halosu olan, sarı veya gri bir zemine sahip, yuvarlak veya oval ülserler ile karakterize, sık görülen bir hastalıktır (10). RAS'ın temel özellikleri, günlerden aylara kadar değişen zaman aralıklarında oral mukozada ortaya çıkması, bir veya daha fazla ağrılı oral ülserlerin genellikle non-keratinize ya da zayıf keratinize; dudak, bukkal mukoza, ağız tabanı, dilin ventral yüzeyi gibi yumuşak mukozal yüzeyleri tutmasıdır (13). Aft kavramı, genellikle tanımlanamayan ülserler için kullanılmıştır. Hastalığın genellikle ilk olarak ortaya çıkışı, hayatın ikinci on yılındadır ve prevalansı ise 3. veya 4. on yılında en üst seviyeye çıkar (1, 14). Hastaların çoğunda uzun süreli ülsersiz dönemler gözlenmektedir; bununla birlikte yılda birkaç defa görülen minör, majör veya herpetiform ülserli dönemler gelişebilmektedir (14).

2.2 RAS'ın Epidemiyolojisi

RAS, oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir (15). Tekrarlayan aftöz ülserler bütün ırklarda görülmektedir. RAS, uluslararası toplumun % 2 ila % 66'sını etkileyebilir (16). Ülserlerin ilk başlangıcı genellikle çocukluk veya ergenlik dönemi olmakta ve ülserlerin % 67-86'sı 30 yaş altında ortaya çıkmaktadır. Hastaların % 40'ından fazlasında aile hikayesi bulunmaktadır. Batı toplumlarında aft prevalansı diğer toplumlara göre daha yüksek olmakta ve sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yüksek bireylerde, kadınlarda ve sınav dönemlerindeki öğrenciler gibi aşırı stres altındaki kişilerde, hastalık daha sık görülmektedir (17-19). Axéll ve Henricsonn yaptıkları çalışmada, aftöz ülserasyonların en çok 24-34 yaş arasında görüldüğünü belirtmişlerdir (16).

Diaz ve ark'nın, Meksika'da 7297 diş hekimliği fakültesi öğrencisi üzerinde yaptıkları ve 7,5 yıl süren bir çalışmada ise, RAS prevalansı kadınlarda % 0,42 erkeklerde % 0,51 olarak bulunmuştur (20). Ülkemizde Çiçek ve ark'nın yaptığı bir çalışmada, 11.360 kişiyi içeren bir örnekleme, lezyon varlığı olanların oranının % 2,7, iki yıllık hikayesi olanların oranının % 22,8 ve toplam RAS prevalansının ise % 25,5 olarak tespit edildiği bildirilmiştir (21). Axell ve ark'nın yaptığı, 20.333 İsveçli ve 15 yaş üstü hastayı içeren bir çalışmada, lezyon varlığı olanların oranının % 2'nin altında, iki yıllık hikayesi olanların oranının ise % 17,7 olarak bildirilmiştir (16).

RAS, tüm yaş gruplarında en çok kadınları etkilemektedir (16, 22-26). Brody ve Silberman yaptıkları bir çalışmada aftöz ülserasyonların, kadınlarda erkeklere oranla iki kat fazla olduğunu tespit etmişlerdir (27). Wilhemsen ve ark'nın yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise RAS sıklığı kadınlarda % 54,84, erkeklerde ise % 45,16 olarak bulunmuşlardır (28). Ülkemizde, Miloğlu ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise, % 67'ye % 33 oranında kadınların RAS'dan daha fazla etkilendiği ortaya çıkmıştır (29).

Ülkemizde de RAS prevalansı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Acar ve ark'nın çalışmalarında, RAS prevalansının, Çukurova bölgesinde % 0.21 oranında olduğu rapor edilmiştir (30). Tüzün ve ark'nın çalışmalarında, RAS prevalansının Karadeniz bölgesindeki oranının % 9 oranında olduğu saptanmıştır (31). Yücel ve ark'nın, Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 900 üniversite öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada, RAS sıklığının en çok Marmara, İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde, en az ise Karadeniz bölgesinde olduğu tespit edilmiştir (32).

Aile öyküsü, hastaların yaklaşık olarak % 40'ında bulunmakla birlikte her iki ebeveynde RAS varsa çocukta da görülme ihtimali artmaktadır. Fakat RAS ile birliktelik gösteren spesifik bir *human* lökosit antijeni (HLA, Human leukocyte antigen) haplotipi tespit edilememiştir (33). Miloğlu ve ark'nın çalışmalarında, ailesinde en az bir bireyde RAS olduğunu belirten hastaların oranı % 38,2 olarak bildirilmiştir (29).

Yapılan bazı çalışmalarda, sigara alışkanlığı olan bireylerde RAS görülme sıklığının az olduğu belirtilmiştir (34-37).

2.3. RAS'ın Klinik Özellikleri

Rekürren Aftöz Stomatit, Stanley tarafından 1972'de üç farklı klinik varyant olarak tanımlanmıştır (38, 39):

1. Minör Aftöz Ülserler (MiAÜ)
2. Majör Aftöz Ülserler (MjAÜ)
3. Herpetiform Aftöz Ülserler (HAÜ)

2.3.1. Minör aftöz ülserler

Mikulicz aftı olarak da bilinmektedir. İsmi onu ilk kez 1898'de tanımlamış olan Johanvon Mikulicz-Radecki'den alır (1). RAS'ın en sık rastlanan tipi olup, tüm aftöz lezyonların % 75-85'ini oluşturur (1, 2, 40). Yuvarlak veya oval, 5-10 mm çapında, grimsi beyaz bir yalancı membranla kaplı, ince eritemli bir haleyle çevrili küçük sığ ülserlerdir. Genellikle keratinize olmayan hareketli mukoza bölgelerinde görülür. En sık görüldüğü bölgeler dudak mukozası, yanak mukozası, dilin ventral yüzü veya kenarlarıdır. Nadir olarak da dişeti, damak ve dil sırtında görülebilirler. Lezyonlar 10-14 gün içerisinde, skar bırakmadan kendiliğinden iyileşme eğilimindedirler (9).

2.3.2 Majör aftöz ülserler

İlk kez 1911 yılında Sutton tarafından Peradenitis Mukoza Nekrotika Rekürrens olarak tariflenmiştir bu nedenle Sutton hastalığı olarak da bilinir (9). Tüm aftöz ülserlerin % 10-15'ini oluşturan MjAÜ, genellikle puberteden sonra başlar (9). Minör tükürük bezlerini örten mukoza üzerinde oluşmaya eğilimli lezyonlar en sık dudaklar, yumuşak damak ve tonsiller bölgede görülür. Majör aftöz lezyonların başlangıç semptomları daha uzun süreli ve daha şiddetli olabilir, disfajiye sebep olabilir (1, 40). Daha derin ve ağrılı

lezyonlardır ve sıklıkla 10mm'den büyüktürler (1). Genellikle sayı olarak 10'dan azdır (41-43). İyileşme süresi 6 haftaya kadar uzayabilir ve genellikle skar bırakırlar (3).

2.3.3. Herpetiform aftöz ülserler

Aftöz stomatitlerin, % 5-10'luk bir oran ile en az görülen klinik formu olup ilk kez Cooke tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (44). Multipl (5-100), 1-3 mm boyutlarında, grube, yuvarlak, ağrılı ülserler olarak görülürler (1). Boyutları ve multipl olması sebebi ile primer herpes simpleks virüs enfeksiyonuna benzer ve bu nedenle herpetiform olarak adlandırılmıştır (9). Lezyonlarda sitolojik smearlar Herpes Simpleks Virüs (HSV) açısından negatiftir (3). Kadınlarda daha sık görülen lezyonlar, daha geç yaşta başlar (45). Non-keratinize oral mukozanın her yerinde görülebilseler de en çok dilin laterali ve ağız tabanında gelişirler. Birleşerek daha büyük bir ülseratif lezyon yapabilir ve bu durumda skar ile iyileşirler. Küçük boyutlarına rağmen oldukça ağrılı olup yemeyi ve konuşmayı güçleştirebilirler (40). Ortalama 10-14 gün içerisinde iyileşirler (1).

Hastalık klinik seyrine göre; basit veya kompleks aftozis olarak da incelenebilmektedir (9). Basit form; yıl içerisinde uzun bir ülsersiz periyot ile birlikte minör, majör ve herpetiform tiplerin görülebildiği formdur. Kompleks form ise eski lezyonların iyileştiği sırada yeni lezyonların belirdiği ve hastalık aktivitesinin sürekli olduğu formdur. Kompleks aftlar, BD (Behçet's disease, Behçet hastalığı) olmaksızın, yılda 3 veya fazla tekrarlayan oral aft ya da oral-genital aftlar olarak tanımlanmıştır (14).

2.4 RAS'ın etiyolojisi

RAS etiyolojisi konusunda günümüze kadar çok sayıda araştırma yapılmış olmasına karşın kesin bir etiyolojik faktör saptanamamıştır. Günümüzde idiyopatik olarak veya multifaktöriyel olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lokal ve sistemik faktörler ile genetik, immünolojik ve mikrobiyal etkenlerin hepsi rekürren aftöz ülserasyonların patogeneğinde bir rol oynayabilmektedir (42).

2.4.1 RAS'ın etiolojisinde rol oynayan predispozan faktörler

2.4.1.1 Travma ve lokal faktörler

Mukozal bariyerin aftöz stomatitten korunmada önemli rol oynamasından ötürü, aftöz ülserler genellikle non-keratinize mukozada yerleşir. Mukozal bariyeri bozan etmenlerin, aftöz lezyon oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir. Sert gıdaların tüketimi, diş fırçalama, dental anestezi, dudak-yanak ısırma gibi eylemler sırasında oluşan travma ile mukozal bariyer bölgesel olarak ortadan kalkmakta, böylece bakteri ve allerjen girişine uygun ortam sağlanarak aftöz ülser gelişimine yol açılabileceği düşünülmektedir (1, 46).

Diş protezi kullanan hastalarda protezden kaynaklı travmaya rağmen RAS'ın nadir görülmesinin, hastalardaki ileri yaşa ve protezlerden kaynaklanan devamlı mikro travmanın yol açtığı keratinizasyon artışına bağlı olabileceği düşünülmektedir (9).

Wray ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 30 RAS'lı hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubunun oral mukozasına sütür ile hasar oluşturulup, tenakulum ve hipodermik iğne ile penetrasyon sonucu 6 adet yara oluşturulmuş ve 7 gün boyunca lezyon gelişimi izlenmiştir. On üç RAS'lı hastada 26 adet lezyon oluşurken, sağlıklı kontrollerde hiç lezyon gelişmemiştir. İndüklenen ülserler daha küçük olmaları ve daha kolay iyileşmeleri dışında, klinik olarak hastalarda gelişen oral ülserlerden ayırt edilememiştir. Bu bulgular, oral mukozaya mekanik olarak oluşturulan hasar sonrasında, aftöz lezyon oluşturmaya duyarlı kişilerde yeni ülserlerin oluşabileceğini doğrulamaktadır (47).

2.4.1.2 Tütün kullanımı

Sigara içiminin oral mukozada keratinizasyonun artışına neden olduğu, böylece travmalara karşı direnci yükselttiği ve bu nedenle sigara kullanıcılarında aftın daha az görüldüğü düşünülmektedir (6). Sigara içimi, enfiye ve tütün çiğneme gibi dumansız tütün tüketimi ve RAS arasında negatif ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (48-50). Tüzün ve ark.'nın ülkemizde yaptıkları bir çalışmada, sigara kullanım oranları

RAS hastalarında % 8,8 iken, kontrol grubunda % 25,6 olarak saptanmıştır (7). Yine ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada sigara içme oranları RAS hastalarında % 8, kontrol grubunda ise % 36,7 olarak bulunmuştur (51). Ussher ve ark. yaptıkları bir çalışmada, sigarayı bırakan 174 bireyin 6 haftalık takibi sonunda, ilk 1-2 hafta içinde aftöz ülser sayısında artış olduğunu gözlemlemişlerdir (52). Nikotinin, anti-inflamatuar etki oluşturarak, RAS ve inflamatuvar barsak hastalıklarında etkili olduğu öne sürülmüş ancak aftöz ülserasyonlardaki koruyucu etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (53).

2.4.1.3 Emosyonel stres

Emosyonel stres, anksiyete ve depresyon, RAS ataklarını provoke eden faktörler olarak düşünülmüştür. Literatürde stresin atakları tetikleyebileceği belirtilmiştir (2). Bir çalışmada aftöz ülser ataklarının özellikle sınav dönemindeki öğrencilerde artış gösterdiği bildirilmiştir (46). Başka bir görüş ise, stresin dudak ve yanak ısırma gibi alışkanlıkları tetikleyerek oluşan travma ile oral ülserleri oluşturduğu yönündedir (39). Bir çalışmada, anksiyete ve tükürük kortizol düzeyleri persistan aftöz lezyonları olan ve aftöz lezyonlarının hematolojik eksikliklerden kaynaklandığı düşünülen iki ayrı grupta karşılaştırılmış; grup 1'de anksiyete skala düzeyleri ve tükürük kortizol seviyeleri, ülserlerin hematolojik eksikliklere bağlı olduğu düşünülen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bunun sonucu olarak stresin, RAS etiolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (54). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, RAS hastalarında yaşam boyu en sık karşılaşılan psikiyatrik tanının % 40 oranında depresif bozukluk olduğu, aftöz lezyonların alevlenmesi ile psiko-sosyal stresler arasında belirgin bir ilişki saptanmadığı, RAS hastalarının sadece % 37'sinde alevlenmeler ile stresler arasında doğrudan bir ilişki saptandığı ve majör depresif bozukluk hastalarında komorbid olarak % 50 sıklıkta da RAS saptandığı belirtilmiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada ise psikolojik stresin, RAS oluşumunda sebep olmaktan ziyade tetikleyici ya da modifiye edici faktör olarak rol oynayabileceği belirtilmiştir (56).

2.4.1.4 Hormonal değişiklikler

Kadınlardaki hormonal değişiklikler ve RAS arasındaki bağlantıya ilişkin çelişkili çalışmalar vardır. Çalışmalar menstruasyonun başlangıcı ve siklusun luteal fazı ile oral ülserasyonlar arasındaki bağlantıyı belirtmektedir (39). Bazı hastalar oral kontraseptif kullanırken veya hamile iken ülsersiz dönemler geçirdiklerini belirtirken yine küçük bir grup kadın hasta menstrual sikluslarının luteal fazına denk gelecek şekilde siklik oral ülserasyonlara sahip olduklarını belirtmişler (40). Gebelik sırasında tam remisyon bildirildiği gibi, lohusalık döneminde de alevlenmeler bildirilmiştir. Kadınların % 10'unun ilk RAS ataklarını 50-59 yaş arasında yaşamalarına rağmen RAS ile menopoza arasındaki bağlantı net olarak ortaya konamamıştır (2). Östrojen hormonu hücresele reseptörler yolu ile vajina epiteli ve oral mukoza gibi vücuttaki birçok yassı epitelin hücresele farklılaşmasını düzenler. Menstrual siklusun, menstruasyon ve luteal fazlarında östrojen seviyelerinde düşüş saptanır (57). Eğer RAS ve menstrual siklus arasında herhangi bir bağlantı var ise, bunun premenstrual evrede düşük östrojen üretimine bağlı olarak oral mukozada oluşan düşük kornifikasyonun sonucunda travmaya duyarlılık yaratarak olabileceği düşünölmektedir (1). Ölkemizde yapılan bir çalışmada, RAS'lı 20 kadın olguda 4 aylık sürede gelişen ülserasyonların menstrual siklus günlerine göre dağılımı incelenmiş, bu süre içerisinde gelişen 222 adet aftöz ülserasyonun % 62,6'sının menstrual siklusun son 14 gününe denk gelen luteal fazda, % 37,4'ünün ise foliküler fazda oluştuğu bildirilmiştir (51). Hormonal değişikliklerin, immünolojik fonksiyonlar üzerinden etki ederek ülser oluşturduğuna dair görüşler de vardır. Progesteronun, lökosit üzerinde spesifik reseptörü olduğu, fizyolojik konsantrasyonlarda; lökosit migrasyon inhibitör faktör ve lenfosit transformasyon testi üzerinde uyarıcı etki yaptığı ve bu etkileri ile immünolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek aftöz ülserasyon oluşumuna neden olabileceği görüşü de vardır (58). Öte yandan, bir çalışmada aft epizotlarının menstrual siklusun spesifik bir intervali ile bağlantılı olmadığı belirtilmiştir (59).

2.4.1.5 Hematolojik bozukluklar

Demir, B12 vitamini ve folik asit eksiklikleri RAS gelişimine zemin hazırlar. Bu hematinik eksikliklere, RAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre iki kat daha sık rastlandığı belirtildiği gibi aksini belirten çalışmalar da olması, çalışma grubundaki insanların değişen genetik geçmiş ve diyet alışkanlıklarına ve RAS'ın multifaktöriyel etiyojisine bağlanabilir (2, 39, 58).

Hematinik eksiklikler RAS'lı hastaların % 20'sinde saptanmıştır. Birçok vakada demir, vitamin B12 ve folik asit eksiklikleri bildirilmiş olmasına rağmen, çoğunda değerlerde sadece çok hafif bir düşüklükten bahsedilmiştir (2, 60). Olson ve ark. tarafından 90 RAS'lı ve 23 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılan bir çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum vitamin B12, folat ve demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı belirtilmiştir (61). Wray ve ark.'nın 130 RAS'lı hasta üzerinde demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliğini saptamak açısından yaptıkları bir çalışmada, 23 hastada (% 17,7) eksiklik saptanmış olup bunlardan 5'inde vitamin B12, 7'sinde folik asit, 15'inde demir eksikliği ve 4'ünde birden fazla eksiklik saptanmış ve bu 23 hasta spesifik replasman tedavileri ile tedavi edilip tüm hastalar bir yıl boyunca takip edilmiştir. Replasman tedavisi alan 23 hastanın 15'inde ülserlerde tam remisyon, 8'inde ise belirgin düzelme saptanmış. Herhangi bir eksiklik saptanmayan 107 hasta sadece lokal semptomatik tedavi almış, sadece 33'ünde tam remisyon veya gelişme saptanmıştır. Vitamin B12 ve folik asit replasman tedavisi alan hastalar, demir replasman tedavisi alanlara göre daha hızlı ve dramatik bir düzelme göstermiştir (62). Nolan ve arkadaşları 60 RAS'lı hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 17 hastada (% 28,2) B1, B2, B6 vitaminlerinden bir veya daha fazlasında eksiklik olduğunu saptamış ve B vitamini eksikliği olan RAS'lı hastaların vitamin replasman tedavisinden fayda görebileceğini göstermiştir (63).

Yapılan diğer bir çalışmada, bir yıl boyunca, idiyopatik MiAÜ'ye sahip olan 160 erişkin hastanın 83'üne U.S. RDI (United States Reference Daily Intake, Birleşik Devletler günlük referans alımı) esansiyel vitaminlerden oluşan vitamin kompleksi günde bir kez verilirken, 77'sine günde bir kez plasebo verilmiştir. Günlük multivitamin takviyesi alan grupta ülser sayısı ve iyileşme süresinde azalma tespit edilmemiş ve plasebo alan grup ile aralarında önemli bir farklılık saptanmamıştır (64).

Çinko sülfat takviyesi ile RAS' ta düzelme saptanabileceğini belirten çalışmalar olduğu gibi (65), ampirik sistemik çinko sülfat tedavisinin faydalı olmadığını vurgulayan ve tavsiye etmeyen çalışmalar da vardır (66). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 25 RAS'lı ve 25 sağlıklı kontrolden oluşan bir popülasyon çinko eksikliği açısından karşılaştırılmış, RAS'lı hastaların % 28'inde ve kontrol grubunun % 4'ünde çinko eksikliği saptanıp, çinko eksikliği ile RAS arasında bir bağlantı olabileceği vurgulanmıştır (67). Çin'de 75 RAS'lı hastada serum çinko ve bakır düzeyleri değerlendirilmiş; çinko seviyesi normal değer aralıklarında olmakla beraber düşük düzeyde saptanırken serum bakır değerleri normal olarak bulunmuştur (68).

2.4.1.6 İlaç reaksiyonları

Son yıllarda sistemik kullanılan ilaçların RAS etiolojisindeki olası rolünü vurgulayan çalışmalar yapılmıştır. Diklofenak gibi non-steroidal anti-inflamatuar ilaçların (NSAIDs, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) RAS'a benzer oral ve/veya genital ülser; piroksikam gibi NSAIDs'lerin ise oral ülserasyona yol açtığına dair yayınlar mevcuttur (2). Boulinguez ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise beta bloker ve oral ülserler arasındaki bağlantı vurgulanmıştır (69). Ülkemizde Atılganoğlu ve ark. 80 RAS'lı hastada yaptıkları bir araştırmada, hastaların % 66,25'inde RAS başlangıcından itibaren aralıklı olarak değişik ilaç kullanımı olduğunu, en sık saptanan ilaç grubunun NSAIDs olduğunu; NSAIDs, analjezik, miyorelaksan ve antibiyotik kullanımı ile RAS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişkinin olduğu belirtmişlerdir (70). Klinik olarak aftöz ülser veya benzeri lezyon oluşumunda suçlanan ilaçlar; anjiotensin konverting enzim inhibitörü olan kaptopril, altın tuzları, nikorandil, niflumik asit, fenindion, fenobarbital, piroksikam ve sodyum hipoklorittir (2). Anjina tedavisinde kullanılan bir ilaç olan Nikorandil'e bağlı oral ülserasyon sıklığı % 5 olarak tahmin edilmekle beraber mekanizması net olarak bilinmemektedir. Manunza ve ark. antihipertansif olarak kullanılan irbesartanın tetiklediği rekürren oral ülserasyonlu olgu bildiriminde bulunmuşlardır (71). İlaçlara bağlı ülserasyonlar genellikle ilaç kullanımının kesilmesi ile kaybolur ve tekrar ortaya çıkmazlar (2, 58, 70).

2.4.1.7 Gıda ve kimyasallar

Bazı araştırmacılar, ülser başlangıcını inek sütü, gluten, okolata, fındık, peynir, azo boyalar, tatlandırıcılar ve koruyucu madde olarak kullanılan belirli maddelere maruz kalma ile ilişkili bulmuşlardır (2). Yapılan bir çalışmada, uygulanan diğer tedavilere dirençli 17 RAS hastasına sıkı bir eliminasyon diyeti uygulanmış, 5 hasta tedaviyi terk ederken kalan 12 hastanın 5'i oral ülserler açısından remisyona girmiştir. Çalışmada besin komponentlerinin, RAS etiyolojisinde rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur (72). Nolan ve ark. yaptıkları bir çalışmada, RAS'lı hastalara patch test uygulamış ve pozitif yanıt saptanan hastalarda alerjiden kaçınılması sonucu birtakım düzelmeler elde edilmiştir (73). Sodyum lauril sülfat (SLS), yaygın olarak diş temizleyiciler içinde kullanılan sentetik deterjan etkili bir denatürandır. Bir çalışmada tekrarlayan aftöz ülserler üzerinde etkinliği araştırılmıştır. Hastalar 3 aylık bir deneme süresi için % 1,2 SLS içeren bir diş temizleme maddesi kullandıktan sonra yine aynı süre SLS içermeyen diş temizleme ürünü kullanmışlar. SLS içermeyen diş ürünü kullandıktan sonra aftöz ülserlerin sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiş ve durum SLS'nin oral musin tabakası üzerindeki denatüre edici etkisine bağlanmıştır (74). Yapılan bir çalışmada, RAS'lı hastalar ve diğer oral ülseratif hastalıklara sahip kişilerde yiyecek antijenlerine karşı antikorlar araştırılmış, hasta gruplarda antikor insidansı benzer bulunurken, kontrol grubunda bu oranın daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu durumun oral ülser etiyolojisinde gıda antijenlerine hipersensitivitesini direkt açıklamadığı, oral ülseri olan hastalarda gıda alerjenlerinin oral emiliminin artışına bağlı immün cevapta artış olduğu şeklinde yorumlanmıştır (75). Gluten bir buğday proteini olup, otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan ölyak hastalığının etiyolojisinde yer alır ve aftöz ülserasyonlar bazen hastalığın bulgusu olabileceği gibi RAS etiyolojisindeki glütenin rolü belirsizdir (39). Çölyak hastalığı dışlanmış 20 RAS'lı hastaya glütensiz diyet uygulanmış, hastaların % 25'inde olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir (76). Eversole ve ark.'nın 218 kişi üzerinde yaptıkları bir araştırmada RAS ile ceviz, ilek ve domates gibi gıdalar arasında belirli bir bağlantı saptanmamıştır (77). Bazı araştırmacılar RAS'lı hastalar arasında artmış atopi prevalansından bahsederken, Wray ve ark.'nın çalışmalarında RAS'lı hastalarla karşılaştırıldığında normal popülasyondaki atopi sıklığı arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (2). Erdoğan ve ark. tarafından 212 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir araştırmada ceviz ve esmer ekmeğin koruyucu etkisi

olabileceği, çay ve baharatı ise fazla tüketenlerde aft görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (78). Yapılan bir araştırmada, RAS'lı hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmış olup, her iki grupta da peynir, inek sütü, çay, limon, kahve, portakal, elma, yoğurt, domates ve baharatlı gıda tüketimi konusunda benzer alışkanlıkların olduğu ancak RAS'lı hastaların kontrol grubuna göre daha sık limon ve portakal tükettikleri saptanmış ve diyet alışkanlıklarının hipersensitivite veya bazı vitamin ve mineral eksiklikleri yaratarak, RAS patogenezinde minör rol oynadığı belirtilmiştir (79).

2.4.1.8 Enfeksiyöz faktörler

RAS patogenezinde birçok mikroorganizma suçlanmış olmasına rağmen aksini savunan yayınlar da mevcuttur (39).

2.4.1.8.1 Bakteriyel ajanlar

Oral kavitedeki streptokokların, direkt patojenik etki ile ve/veya antikor üretimini tetikleyecek antijenik uyarıya sebep olarak keratinosit antijenik determinantları ile çapraz reaksiyona yol açarak, RAS patogenezinde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır (80). İlk kez L-form streptokok, RAS'lı hastaların oral mukozasından izole edilip *S. sanguis* (*S. oralis*) olarak isimlendirilmiş, daha sonra yapılan analizlerde bunun *S. mitis*'in bir suşu olduğu ortaya çıkmıştır (2, 80). Bazı çalışmalarda, RAS hastalarında bazı streptokok suşlarına karşı yükselmiş serum antikor titreleri olduğunu bildirilmesine rağmen, diğer araştırmalar çelişkili veya tam tersi sonuçlar vermiştir (80-82). Ayrıca, RAS hastalarında *S. sanguis* ve *S. mitis*'e karşı lenfosit mitojenik yanıtların kontrol grubuna göre önemli ölçüde farklı bulunmadığını belirten çalışmalar yayınlanmıştır (80).

Helikobakter pilori (HP, *Helicobacter pylori*); gram-negatif, S şekilli, gastrit ve duodenal ülser etiyolojisinde yer alan bir bakteri olmakla beraber RAS etiyolojisinde suçlanan bir organizmadır (39). Yapılan bir çalışmada bağışıklık sistemi normal bireylerin bukkal mukozasındaki ülselerde HP Deoksiribonükleik asit (DNA)'ine rastlandığı belirtilmiştir (83). Porter ve ark. yaptıkları bir çalışmada, serum anti-HP antikorlarının sıklığını RAS'lı hastalarda, diğer oral ülserli hastalarda ve sağlıklı kontrollerde ölçmüş; RAS'lı hastalar ve diğer gruplar arasında belirgin bir fark saptamayarak, RAS etiyolojisinde HP'nin önemli bir faktör olmayabileceğini vurgulamışlardır (84). Bir çalışmada, HP'ye karşı Ig G tipinde antikor yanıtı RAS'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, endoskopik yöntem ile antrum ve korpustan alınan spesmenler histopatolojik olarak HP varlığı açısından araştırılmış, RAS'lı hastalarda bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve HP'nin RAS etiyolojisinde bir etken olabileceği vurgulanmıştır (85). Yapılan diğer bir çalışmada, HP pozitif RAS hastalarına eradikasyon tedavisi başlandıktan sonra hastalarda genel olarak semptom şiddeti, aft çıkış sıklığında azalma olduğu, hastaların % 29,2'sinde semptomların tamamen kaybolduğu, RAS ile HP arasında potansiyel bir bağlantıdan söz edilebileceği vurgulanmıştır (86). Ülkemizde Karaca ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada HP eradikasyon tedavisi ile RAS'lı hastalarda ülser sıklığı ve iyileşme süresinin kısaltabildiği belirtilmiştir (87).

2.4.1.8.2 Viral ajanlar

Birçok araştırmacı tarafından RAS etiyolojisinde viral etkenler suçlanmıştır. Oral aftlardan adenovirüs izole edildiği ancak adenovirüse karşı herhangi bir antikor yanıtı olmadığı, adenovirüsün yaygın olarak saptanan bir virüs olduğu belirtilmiştir (2). Bir çalışmada aftöz ülserasyonları olan hastaların periferal kan lökositlerinde HSV-1 DNA fragmanları ve serum anti-HSV-1 antikorları yüksek oranda saptanmış ancak oral ülselerden alınan örneklerde virüs spesifik DNA'nın saptanmadığı bildirilmiştir (88). HSV'ye karşı oldukça etkili bir ilaç olan asiklovirin, çoğu hastada RAS'ı önlemekte etkinliğinin olmadığı belirtilmiştir (89). RAS hastalarında Varisella Zoster Virüs (VZV) ve Sitomegalovirüs (CMV, Cytomegalovirus)'e karşı kontrol grubuna göre daha yüksek titrelerde IgM saptandığı, bazı Behçet ve RAS hastalarının oral ülser biyopsi

örneklerinde VZV-like DNA, CMV-DNA ve Epstein-Barr Virüs (EBV)-DNA belirlendiği, smearlerde VZV antijeni saptanmadığı veya ülser biyopsilerinde kültürlerinde VZV çoğaltılmadığı (9), *human* herpes hominis virüs-6 (HHV-6) DNA'sının RAS'lı hastaların oral mukozasında saptandığı çalışmalar olduğu, sonuç olarak HSV, VZV, CMV, EBV ve HHV-6'nın RAS patolojisindeki rolünün çelişkili olduğu belirtilmiştir (2, 9).

Özet olarak, mikroorganizmaların RAS etiolojisindeki rolleri tartışmalıdır. Aftöz ülserlerin topikal veya sistemik steroidlere veya diğer immünsupresif ilaçlara yanıt verirken genelde antibakteriyel veya antiviral tedavilere cevap vermemesi, aftöz ülserlerin non-enfeksiyöz enflamatuvar mekanizma ile ortaya çıktığını düşündürür. Yani, viral veya bakteriyel tutulum RAS için, etiolojik bir faktörden ziyade immün bozukluğun yanına eklenmiş sekonder bir durum olarak düşünülebilir (9).

2.4.1.9 Genetik faktörler

Bazı kişilerde RAS'ın ailesel bir temeli olabileceği, hastaların % 40'ından fazlasında aile öyküsünün olabileceği, aile öyküsü pozitif olan hastalarda oral ülserlerin daha erken yaşta ortaya çıktığı ve daha şiddetli bir seyir gösterdiğini bildiren yayınlar vardır (2, 39, 90). Her iki ebeveyninde de RAS öyküsü olan çocuklarda risk % 67-90, tek yumurta ikizlerinde ilişkili sıklık % 90, çift yumurta ikizlerinde % 57 olarak belirtilmiştir (2, 58). Ülkemizde yapılan bir araştırmada RAS'lı hastaların % 48'inin birinci derece akrabalarında RAS saptandığı bildirilmiştir (51).

RAS'ta genetik predispozisyonun rolünü ilk defa Miller ve ark. 1977 yılında ve Ship 1965 yılında, çevresel etmenler tarafından değiştirilebilen, otozomal resesif ya da multigenetik bir kalıtım olarak vurgulamışlardır (90, 91).

RAS ve HLA subtipleri arasındaki ilişkiye dayanarak genetik faktörler birçok çalışmada etiolojide suçlanmıştır. Farklı popülasyonlardaki değerlendirmelerde; Yahudi hastalarda HLA2, B12, B51 ve Cw7, Türk hastalarda DR2 ve DR4, Yunan hastalarda DR5 ve A28, Sicilyalı hastalarda DR7 ve MT3, Çinli hastalarda ise DRw9 antijen sıklığının arttığı bildirilmiştir (2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, RAS'lı hastalarda Behçet Sendromu ve kontrol grubu ile kıyaslandığında HLA B5

prevalansında artış olmamasına karşın, HLA DR4'ün diğer iki gruba kıyasla RAS'ta daha sık rastlandığı belirtilmiştir (92).

RAS ile belirli bir HLA antijeni arasında bir ilişki olduğunu ya da bağlantı olmadığını savunan farklı görüşler mevcuttur. Bunlar, farklı etnik özellikler ve multipl etiyolojik faktörler ile açıklanabilirse de yapılan araştırmalar en azından belirli kişilerde RAS'ın genetik kökeni olabileceğini göstermektedir (2).

2.4.1.10 İmmünolojik bozukluklar

RAS'lı hastaların hücrel ve humoral immünitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. *Human immunodeficiency virus* (HIV) pozitif kişilerde olduğu gibi immün sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda, Akut miyeloid lösemiye dönüşebilen miyelodisplastik sendrom ve diğer nötropeni durumlarında ciddi ülseratif lezyonların oluşması ve immünoglobulin (Ig) seviyelerinde saptanan değişiklikler bu düşünceyi desteklemektedir (1).

2.4.2 Rekürren Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Sistemik Hastalıklar

2.4.2.1 Behçet hastalığı

Behçet Hastalığı, ağırlıklı olarak İpek Yolu olarak da tabir edilen bölge olan, Akdeniz, Ortadoğu ve Japon kökenli kişileri etkileyen bir multisistemik hastalıktır. Klasik olarak; tekrarlayan oral aft, genital ülser ve oküler lezyon triadından oluşur (2, 93). Uluslararası Behçet Hastalığı çalışma grubunun (ISGBD, *The International Study Group for Behçet Disease*) 1990 yılında formüle ettiği tanı kriterlerine göre; zorunlu kriter olan tekrarlayan oral ülsere ek olarak, genital ülser, deri belirtileri, göz tutulumu (üveit, hipopiyon, iridosiklit) ve paterji testi pozitifliği kriterlerinden en az ikisinin eşlik etmesi BD tanısını koydurmaktadır (94). Behçet Hastalığı Uluslararası Kriterleri Revizyon Ekibi (ITR-ICBD, *International Team for the Revision of the International Criteria for*

Behçet's Disease) tarafından 2006 yılında BD uluslararası kriterleri revize edilmiş; oral aft, deri bulguları, vasküler bulgular ve paterji pozitifliği 1 puan olarak, genital ülser ve göz bulguları ise 2 puan olarak skorlanmış, 3 ya da daha fazla puan tanı kriteri olarak belirlenmiştir (93). Aftöz ülserler BD'de % 99 oranında saptanırken, hastaların % 67'sinin ilk başvuru sebebidir (2). Minör, majör ve herpetiform ülserler olmak üzere aftöz ülserlerin tüm tipleri BD'de gözlenmekte olup bu ülserleri RAS'taki ülserlerden ayıran herhangi bir özellik yoktur (95). Yapılan bir çalışmada BD'de majör aft görülme oranının RAS'a göre yüksek olduğu belirtilmiş olup, özellikle eklem bulguları ve multipl majör aftı olan hastaların BD gelişimi açısından sıkı takip altına alınması gerektiği belirtilmiştir (96). RAS ve BD'de görülen aftlar klinik ve histopatolojik olarak özdeş olsa da bu iki hastalık arasındaki ilişki halen bilinmemektedir (2). Kompleks aftozis ya da bipolar aftozisin (oral aft ve genital ülserlerin mevcut olduğu ancak sistemik semptom ya da bulguların bulunmadığı durum), BD'nin atipik bir formu olabileceği ve takiplerinde BD'nin diğer semptomlarının da gelişebileceği belirtilmiştir (97). BD'ye sahip bireylerin akrabalarında RAS görülme sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (98). RAS ve BD arasında benzer immünolojik anormalliklerin bulunduğu, bu sebeple, RAS ve BD'nin aynı hastalık spektrumunun farklı derecelerini temsil ediyor olabilecekleri belirtilmiştir (2).

2.4.2.2 Gastrointestinal sistem hastalıkları

Çölyak Hastalığı; ince bağırsaklar ve mukozada; buğdayda bulunan gluten proteinine karşı gelişen inflamatuvar değişiklikler ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada, çölyak hastalarının oral mukozalarında, gliadin ile temastan sonra inflamatuvar değişiklikler geliştiği bildirilmiştir (99). Çölyak hastalarında RAS sıklığı % 10-18 arasında değişmekle birlikte, RAS ile birliktelik gösteren hastalarda HLA-DRw10 ve DQw1 sıklığı artmış olarak tespit edilmiştir ve çölyak hastalığının tedavisi ile aftların genellikle gerilediği bildirilmiştir (2). RAS hastalarının % 5'inde çölyak hastalığı saptandığı, bu hastaların Ig A sınıfı retikülin ve/veya gliadin antikorlarına sahip olabilecekleri bildirilmiştir (2, 100). Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında da RAS görülebilir (40). Crohn hastalığında oral ülser görülme sıklığı % 6 olarak bildirilmiştir (101).

2.4.2.3 HIV'e eşlik eden RAS

HIV ile enfekte hastalarda RAS prevalansı % 1-4 arasında değişmektedir (2). Ülserlerin her üç tipine de rastlanmakla beraber, genellikle yemek yemeyi ve konuşmayı engelleyerek; kilo kaybı, malnütrisyon, ilaç alımında güçlük ve yaşam kalitesinde ciddi kayıp şeklinde şiddetli RAS epizotları ile seyretmektedir (2). HIV hastalarının % 66'sında atipik majör veya herpetiform tip RAS olduğunu, majör aftı olan hastaların diğer tiplere sahip hastalara göre daha immünsuprese olduğunu ve daha düşük CD4 ve CD8 lenfosit düzeyine sahip olduklarını, RAS lezyonlarının lokal bir bağışıklık sistemi hastasını temsil ettiğini belirten bir çalışma mevcuttur. HIV ile enfekte hastaların % 44'ü hastalıktan önce RAS epizotlarına sahip olmadıklarını, kalan % 56'sı ise çocukluktan itibaren RAS atakları geçirdiklerini ancak bunların minör aft olduğunu belirtmektedir (2, 102). HIV enfeksiyonu ile ilişkili RAS gerçek anlamda RAS olarak kabul edilmese de, teşhis kriterlerine uyduğu ve RAS tedavisine yanıt verdiği için RAS gibi kabul edilmelidir (103).

Bu lezyonların; lokalize immün bir reaksiyona mı, bilinmeyen bir antijene karşı gelişen bir normal bağışıklık yanıtına mı yoksa T Lenfosit eksikliği olan konağın mukozasındaki aşırı aktif HIV'e mi bağlı olduğu bilinmemektedir (2).

2.4.2.4 Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit (PFAPA) sendromu

Beş yaş altı çocuklarda; etiolojisi tam olarak bilinmeyen, periyodik ateş atakları, oral aftöz lezyonlar, farenjit, servikal adenit bulguları ile kendini gösteren, oral prednizolon kullanımı ile semptomları gerileyen bir tablo olup, 1987 yılında Marshall ve ark. tarafından tanımlanmıştır (104). Bu sendromda görülen oral ülserler klinik olarak minör aftöz ülserlere benzer ve aft prevalansı % 70 olarak bildirilmiştir. Lezyonların yerleşim yeri non-keratinize mukoza olup, sayıları 1-5 arasında değişir ve 10-14 gün içerisinde iyileşmektedir. Atak sırasında sistemik semptomlar görülebilmekle beraber çocuklar ataklar arasındaki dönemde sağlıklıdır (58, 105).

2.4.2.5 MAGIC sendromu (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)

Magic sendromu; nadir görülen, özellikle kulak, burun ve hava yolundaki kıkırdakları tutan tekrarlayan polikondrit ve BD'nin oral ve genital ülserlerini içermektedir ve Firestein ve ark. tarafından beş hastalık bir olgu serisi üzerinde tanımlanmıştır. BD'nin bir varyantı olarak kabul edilmektedir (58, 106).

2.4.2.6 Sweet sendromu

Akut febril nötrofilik dermatoz olarak da adlandırılmakla beraber ilk defa Robert Douglas Sweet tarafından 1964 yılında tanımlanmıştır. Ateş, nötrofili, ağrılı eritemli cilt döküntüleri ve üst dermiste yoğunlukla nötrofil birikimi ile karakterize bir sendromdur. Klasik Sweet sendromunda oral mukoza tutulumu nadir olmakla birlikte, hematolojik rahatsızlıklara bağlı gelişen türünde bu oran yüksektir. Oral lezyonlar, diğer cilt bulgularında olduğu gibi sistemik kortikosteroid tedavisi ile düzelmektedir (107-110).

2.4.2.7 Siklik nütropeni

Siklik nütropeni, nötrofil sayısının 3 haftalık periyotlarda düşüşü ile karakterize; keyifsizlik, halsizlik, aftöz stomatit ve servikal adenopatiyi içeren rekürren bir klinik gösteren hematolojik bir rahatsızlıktır. Yaşamı tehdit eden komplikasyonlar ise; peritonit, segmental bağırsak nekrozu ve septisemidir. Ortalama 21 günlük sikluslar ile nötrofillerde düşüş olur. Epizotlar arasındaki dönemde hastalar klinik ve laboratuvar bulguları açısından remisyondadır. Olguların çoğunluğunda semptomlar çocuklukta başlar. Her iki cinsi de eşit olarak tutar. Tekrarlayan bir hastalık olmasına rağmen, hastaların büyüme ve gelişmesinde herhangi bir problem yoktur. Tedavisinde antibiyoterapi, düzenli dental-oral bakım, kortikosteroid ve son yıllarda hemapoetik büyüme faktörleri denenmektedir (111, 112).

2.4.2.8 Reiter Sendromu

Reiter Sendromu ilk kez Hans Reiter tarafından 1916'da artrit, üretrit ve konjonktivit triadı ilk kez dizanterili bir hastada yayınlanmış; ilk tanımını ise Sir Benjamin Brodie tarafından yapılmıştır (113).

Deri, mukozalar, gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem tutulabilmekle beraber, çoğunlukla enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. En karakteristik deri bulgusu, % 8-30 oranında görülen, el ve ayak tabanında bulunan, keratoderma blenorajika diye adlandırılan hiperkeratozitik lezyonlardır. % 20-40 hastada, ağız mukozasında, penis çevresinde ve vaginada erozyon şeklinde mukoza lezyonlar görülür ve bunlar bukkal mukoza, diş eti, damak ve dudaklarda yerleşir (58, 114).

2.5. Histopatoloji

Histopatolojik inceleme sadece nonspesifik görünümler sergiler ve hiçbir mikrobiyolojik veya viral kültür tanı koymaya yardımcı değildir (46).

2.5.1 Ülser alanı

Nötrofil ve hücresel debris ile örtülü yüzeysel doku nekrozu, pıhtılaşmış fibrin içeren fibropürülan eksuda, çok sayıda eritrositlerin oluşturduğu hemorajik odaklar mevcuttur. Epitel, çok sayıda intraepitelyal lenfosit ve nötrofil ile infiltredir. Ülsere alanın ortasında nötrofil hakimiyeti var iken, ülseri çevreleyen periferik alanlar mononükleer özelliğini korur (2).

2.5.2. Ülserin lateralindeki bölge

Ülseriz alanlarda, lenfositlerin nötrofillerden sayıca üstün olduğu ancak her iki hücre bakımından da yoğun bir infiltrasyon olduğu görülür. RAS lezyonlarındaki lenfositleri, primer olarak T lenfositleri oluştururken; lezyondaki tüm hücrelerin ancak % 5-12'sini B lenfositler oluşturur (115, 116).

Ülsere komşu ve lateral alanda çok sayıda monosit/makrofaj bulunurken, lamina propriada mast hücre yoğunluğu artmıştır. Daha çok eski lezyonlarda olmak üzere, az miktar plazma hücresi ve eozinofil bulunabilmektedir. Kan damarlarında genişleme, RAS lezyonları için değişmez ve belirgin bir özelliktir ayrıca perivasküler mononükleer hücre infiltratı için de odak niteliğindedir (2).

2.6. Teşhis

RAS teşhisi hemen her zaman hastanın şikayeti ve klinik bulgulara dayanır. Tipik olarak hastalar, tekrarlayan aralıklar ile oral mukozada oluşan, gezici ülserasyonlardan bahseder. Ülserler birkaç hafta içerisinde iyileşirken bazen yeni çıkan lezyonlar eşlik eder. Histopatolojik bulgular non-spesifik olduğu için, direkt immünoflorasan inceleme dahil histopatolojik inceleme diagnostik yarar sağlamaz. Hematolojik ve serolojik inceleme, eşlik edebilecek diğer durumların saptanması açısından önem taşır. Lezyonel doku ve serumda detaylı virolojik araştırma, atipik herpes enfeksiyonu dışındaki durumları elemekte başarısız kalabilir (80).

2.7. Ayırıcı Tanı

Oral ülser nedeni ile başvuran bir hastayı değerlendirirken; hastanın yaşı, ülserin süresi-seyri-ağrılı olup olmaması, sistemik ve veya dermatolojik hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü, var olan ülserlerin yeri, şekli, sayısı, palpasyon ile endure olup olmaması, varsa ağız içerisindeki diğer değişiklikler incelenmelidir (117)

2.7.1. Travmatik ülserler

Isırık, yiyecekler, diş fırçaları, kırık dişler, kötü protezler, aspirinin ağızda tutulması, psikiyatrik sebeplere bağlı hastaların kendi oluşturduğu mukoza yaralanmalarına bağlı gelişen ülserler olup, çoğunlukla yanak mukozası, dil ve dudaklarda çevresi eritemli, bazen beyaz hiperkeratozla çevrili, üzeri sarı psödomembranla kaplı temas yerlerine lokalize ülserler olarak görülür ve ağrılı olabilir (117).

2.7.2. Vincent hastalığı (akut nekrotizan ülseratif jinjivostomatit)

İnterdental papillalar ve marjinal jinjiva üzerinde gelişen karakteristik zimba deliği şeklindeki ülserlerin aniden ortaya çıkması ile karakterizedir. Kirli beyaz bir psödomebran ülserleri kaplayabilir. Lezyonlar hızla yayılıp, bukkal mukoza, dudak, dil, tonsiller, farinks ve tüm solunum yollarını tutabilir. Karakteristik bir kötü kokusu vardır. Kötü dental hijyen, sigara-alkol kullanımı, kötü beslenme, immüsupresyon predispozan faktörlerdir. Nekrotik doku, anaerobik bakterilerin üremesine zemin hazırlar. Alveolar kemik ve gingivanın kaybına neden olabilir. Tedavide oral hijyen, antiseptik gargaralar, sistemik antibiyotik ve nekroz varlığında cerrahi debridman yapılır (117, 118).

2.7.3. Nekrotizan stomatit (noma)

Özellikle direnci düşük, bakımsız, kötü beslenen çocuklarda görülen bir çeşit fuzospiroketal gangrenöz stomatittir. Başlangıcı genellikle kızamık tarafından tetiklenir. Sıklıkla yanak mukozasında küçük bir ülserle başlar. Hızla ilerleyerek deri ve kemikte yıkıma neden olabilir. Tedavide sistemik antibiyotikler kullanılır ve genel durumun düzeltilmesi önemlidir. Hastanın kaybına neden olabilir (117, 118).

2.7.4. Nekrotizan sivalometaplazi

Erişkin erkeklerde daha sık görülen, minör tükürük bezlerinin iskemisi sonucu oluşan, tipik olarak sert damak orta hatta eritematoz şişlikle başlayıp, derin yerleşimli nekrozu ülserle dönen tablodur. Ağrı ve parestezi eşlik edebilir ve birkaç ayda spontan iyileşir. Şüpheli durumlarda biyopsi yapmak gerekir (117).

2.7.5. Enfeksiyonlara bağlı oral ülserler

Oral ülserler bazen viral, bakteriyel, mikotik enfeksiyonların bir bulgusu olabilir.

2.7.5.1. Herpes simpleks virüs (HSV)

Oral HSV enfeksiyonları, çoğunlukla HSV-1 nadiren de HSV-2'ye bağlı gelişir. Primer herpetik gingivostomatit, genellikle 6 ay-6 yaş arası çocuklarda görülen, HSV-1 ile ilk kez karşılaşma sonucu ateş, halsizlik, genel durum bozukluğu, ağız içi ve dudaklarda ülserle lezyonlar ile kendisini gösteren ağır bir tablodur.

Rekürren herpes labialis ise, önceden edinilmiş HSV'nin tetikleyici faktör etkisi ile ortaya çıkması sonucu oluşur ve çoğunlukla dudak kenarında eşlik eden grube veziküller görülür (119).

HSV lezyonları ile RAS arasındaki benzerlik ve farklılıklar iyi tanımlanmıştır. RAS birçok bölgede ortaya çıkabilirken, HSV lezyonları tek bir lokalizasyonda kümeleşmeye eğilimlidir ve ilk ortaya çıkışında tüm ağız mukozasını etkileyebilmektedir. HSV lezyonları genellikle altındaki periosta yapışık mukozada (örneğin; dişeti, sert damak) ortaya çıkarken, RAS çoğunlukla ağız tabanı, dil, yumuşak damak, labial veya bukkal mukoza gibi keratinize olmayan mukoza yerleşimlidir. HSV lezyonları daha ülserle olan bir kümeleşme veya veziküllerle başlar; RAS genellikle veziküllerle başlamaz. Klinik teşhiste şüpheyi düşüldüğünde Tzanck yayma yapılmalıdır (46).

2.7.5.2. Varisella zoster virüs (VZV)

Oral VZV enfeksiyonları; latent enfeksiyonun immün sistemin zayıflaması sonuç reaktivasyonu ya da suçiçeği geçiren bir hastada damak veya yanak mukozasında çevresi eritemli veziküller, ülserler olarak herpes zoster (zona) şeklinde görülür. Herpes zosterde oral lezyonlar trigeminal sinirin 2. ve 3. kolu tutulursa ortaya çıkar. Deride ve ağız içindeki lezyonların tek taraflı lokalizasyonu, ağrı, bölgesel lenfadenopati önemli klinik özelliklerdir. Tzanc yaymada çok çekirdekli dev hücreler görülür (117).

2.7.5.3. Herpanjina

Koksaki virüsler tarafından oluşturulan, ani yüksek ateş ve boğaz ağrısını izleyerek, ağız içinde arka tarafta çok sayıda yaygın ağrılı ülserler ile karakterizedir. Herpes virüsler ile oluşan lezyonlar ise daha çok ağız mukozasının ön bölümlerini tutmaya eğilimlidir (120).

2.7.5.4. El-ayak-ağız hastalığı

Koksaki virüslerin yol açtığı, bulaşıcılığı yüksek, hafif seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Ağız içinde dil, sert damak ve yanak mukozasında ülserler, el ve ayakların dorsal bölümleri ve parmak kenarlarında oval biçimde deri çizgilerine paralel 2-10 mm çaplı vezikülo-püstüller lezyonlar gelişir. Üç yerleşim yerinin üçünü de tutmayabilir. Nadiren tüm vücuda yayılıp 5-7 günde skarsız iyileşebilir (120).

2.7.5.5. Sifiliz

Sifilizin üç döneminde de oral ülserler gelişebilir. Primer sifilizde; dil, dudak, yanak mukozasında genellikle tek, keskin sınırlı, kalkık kenarlı, yuvarlak veya oval endüre ağrısız ülserler (ekstragenital şankr) görülür ve servikal lenfadenopati eşlik eder. Oldukça bulaşıcı olan bu lezyonlar tedavi edilmese de 6-8 haftada düzelir. Şankrdan serozite alıp yapılan karanlık saha mikroskopisinde bol *Treponema pallidum* görülür. Sifilizin 2. devrinde ağız mukozasında görülen temel lezyonlar plak müközler olmakla beraber bazen düzensiz sınırlı serpiginöz ülserler görülebilir. Üçüncü devir sifilizde ise damakta görülebilen gomlar ülsere olabilir. Etkenin saptanması ve sifiliz serolojik testleri ile tanı doğrulandıktan sonra hastalığın evresine göre sifiliz tedavisi yapılır (117).

2.7.5.6. Tüberküloz

Akciğer tüberkülozuna sekonder olarak, çoğunlukla daha önceden travmatize olmuş mukoza bölgesine enfekte balgamla etkenin inokülasyonu sonucu ortaya çıkan donuk kırmızı-menekşe rengi kenarlı, altı oyuk, üzeri psödomembranla kaplı zimba ile delinmiş gibi tek veya birkaç tane olabilen ülserlerdir. Çoğunlukla ateş, gece terlemesi, kırıklık, öksürük, kilo kaybı eşlik eder. Tüberkülin testi ve akciğer grafisi tanıyı doğrulamada yardımcıdır (117).

2.7.5.7. Derin mikozlar

Özellikle immüsupresyondaki hastalarda ve endemik bölgelerde histoplazmozis, blastomikoz, kriptokokkozis, koksidyoidomikozis gibi derin mikozlarda dissemine tutulum, organ tutulumları (akciğer gibi) yanı sıra bazen oral mukozada ülsere olabilen lezyonlar görülebilir. Direkt mantar incelemeleri, kültürler ve histopatoloji ile tanı konur (117).

2.7.6. Büllü dermatozlar

Ağız içerisindeki büllöz lezyonlar kolaylıkla yırtılıp, erozyon ve ülserlere neden olabilirler. İyileşmeyen inatçı oral ülserler genellikle pemfigus vulgarisin öncü belirtisidir. Hastalık ağızdan başlamasa bile klinik seyir sırasında hemen her zaman bu bölge tutulur. Bazen bu ülserlerin kenarında görülen bül artığı, bir büllöz hastalığa işaret etmesi bakımından önemli bir bulgudur. Büllöz pemfigoid, pemfigusa göre oral kaviteyi daha az tutar ve hastaların ancak dörtte birinde oral ülserler gözlenir. Ayrıca pemfigustan farklı olarak hastalığını oral kaviteden başlama gibi bir eğilimi de yoktur. Pemfigusa oranla sağlam bül görme olasılığı daha yüksektir. Mukoz membran pemfigoidinde ise ülserler pemfigusa göre daha inatçıdır ve iyileştiklerinde yerlerinde skar bırakabilirler. Diğer otoimmün büllöz hastalıklardan pemfigoid gestasyones, edinsel epidermolizis büllöza, dermatitis herpetiformis ve lineer IgA dermatozu için de oral kavite tutulumu görülebilir (121).

2.7.7. İlaçlar ile ilişkili oral ülserler

Eritema multiforme-Stevens-Johnson sendromu-Toksik Epidermal Nekroliz (TEN, Toxic epidermal necrolysis) gibi durumlar; genellikle ilaç (sulfa grubu ilaçlar, antikonvülzanlar, nonsteroid antiinflamatuvarlar, antibiyotikler) kullanımına bazen infeksiyonlara bağlı belirgin mukoza tutulumuyla beraber deri lezyonlarında görüldüğü hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Mukoza bulguları dudak ödeminden diffüz ağrılı intraoral hemorajik ülserlerin görüldüğü ağır bulgulara kadar değişebilir. Akut Graft *versus* Host hastalığı deride TEN'e benzer eritematöz maküllerle başlar, büller eşlik edebilir. Oral mukozada diffüz mukozal erozyon ve ülserler görülebilir. Orofaringeal mukozit sistemik kemoterapi, baş-boyun radyasyonunun en sık komplikasyonlarından biridir. Mukoza epitelinin direkt hasarına bağlıdır. Deride aynı bölgede tekrarlayan üzerinde bül gelişebilen lividi eritemli yuvarlak-oval net sınırlı plakların görüldüğü fiks ilaç erüpsiyonu mukozalarda bül veya erode plak olarak görülür. Sonra çevresi eritemli hiperpigmente bir maküle döner (117).

2.7.8. Dermatozlara ve sistemik hastalıklara eşlik eden oral ülserler

Hem diskoid hem sistemik lupus eritematozus (SLE, Systemic lupus erythematosus) seyrinde oral mukozada diskoid plaklar, erozyonlar, ülserler görülebilirken, liken planusta oral mukozada retiküler beyaz plaklar, erozyonlar, ülserasyonlar saptanabilir. Wegener granülomatozu, damakta derin granülomatoz ülserler, gingivada fokal eritemli şişmeler ve alveolar kemik kayıplarına neden olabilir (117, 122).

2.7.9. Malign lezyonlar

Skvamöz hücreli karsinomda, yüzeysel fissürlü veya ülser, kenarları kabarık bazen anormal vaskülarizasyonlu sert infiltrat tümör tipiktir. Hastalarda şikayet olarak ağrı, disfaji ve kilo kaybı bulunabilir (123).

Ağız boşluğu malign lenfomaları nadir rastlanan malignitelerden olup, dil ve yanak mukozası nadiren etkilenir. Histolojik tipleri arasında B-hücreli lenfomalara daha sık rastlanır, bunlardan da en sık görülen alt tipleri diffüz büyük B-hücreli lenfoma, foliküler lenfoma (FL), kronik lenfositik lösemi (KLL), küçük hücreli lenfositik lenfoma (KLL), mukozayla ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, mantle hücreli lenfoma (MHL) ve Burkitt Lenfoma'dır. Klinik olarak hızla büyüyen şişlik, ağrı, bazen ülserle lezyon şeklinde kendini gösterebilir (123).

Oral Kaposi sarkomuna çoğunlukla HIV ile enfekte kişilerde, başlıca homoseksüel erkeklerde rastlanır. HIV ile ilişkili Kaposi sarkomu (HIV-KS) enfeksiyonun pandemik olduğu ve anti-retroviral ilaçların yetersiz olduğu Afrika ülkelerinde daha yaygındır. Kaposi sarkomu sıklıkla sert damağı etkiler. Bunun yanı sıra yumuşak damakta, daha az sıklıkta gingivada, dil ve yanak mukozasında görülür. Kırmızı-morumsu renkte makül başlangıç lezyonu olup, zamanla morumsu nodüller gelişir ve ülserasyonlar oluşabilir (123).

Oral melanom nadir rastlanan tümörlerden olup çoğu hasta 50 yaşın üzerindedir ve erkeklerde daha sıktır. Başlangıç semptomu ve bulgusu büyüyen pigmente lezyon veya şişliktir. Lezyon üzerindeki mukoza sağlam veya ülseredir. Primer tümörün çevresinde satellit odaklar olabilir. Melanomun rengi düzgün kahverengi, siyah veya kahverengi, gri, mor ve kırmızı tonların karışımı şeklinde görülebilir. Metastatik melanom nadirdir (123).

Metastatik oral tümörler tüm oral tümörlerin %1'ini içermekte olup en sık mandibulada ülser ve gingival şişlikle kendini gösterir. Meme, böbrek, akciğer, tiroid, mide, karaciğer, barsak ve prostat kanseri ağız içi metastaz yapabilir. Hematojen ve lenfojen yolla yayılır (123).

2.8. Tedavi

RAS'ın gerçek nedenine yönelik net bir kanaat olmadığı için tümüyle etkin bir tedavi ve korunma yöntemi yoktur. RAS hastalarının çoğu, hastalığın ılımlı seyirinden dolayı tedavi ihtiyacı duymaz. Bir kısım hasta, iyi oral hijyen, tahriş edici olmayan ve sodyum *lauryl* sülfat içermeyen diş macunu kullanımı ve ağrı için palyatif tedavi kullanımı ile hastalığı kontrol altına alırlar. Ayda birçok kere tekrarlayan aft atağı olan, şiddetli ağrı ve yeme güçlüğü yaşayanlarda ilaç tedavisi düşünülebilir. Tedavide temel amaç; ağrıyı azaltarak gıda alımının sağlanması, lezyon sürelerinin kısaltılması, rekürrens sıklığının azaltılmasıdır (2, 124).

RAS için ilaç tedavisine başlamadan önce, altta yatabilecek besin eksiklikleri ve alerjileri, hematolojik eksiklikler tespit edilmeli ve replasman tedavileri yapılmalıdır. Özellikle erişkin yaşta ortaya çıkan şiddetli, ani ataklarda altta yatabilecek sistemik hastalıklar açısından dikkatli olunmalıdır (2, 39).

Ek olarak, hastalar asitli, sert, baharatlı, tuzlu, irrite edici gıdalardan ve alkollü içeceklerden uzak durmalıdır (2).

2.8.1. Lokal tedaviler

Topikal ajanlar, RAS'da ilk seçenek tedavi ajanlarıdır. Ucuz, etkin ve güvenilirdir. Ancak ilacın etkin dağılımı zor olabilir. Mukozal yüzeye uygulanan maddeler kolayca ağız hareketleri ve tükürük ile yüzeyden silinir. Maksimum etkiyi elde edebilmek için hastalara, ülser alanını hafifçe kurularak jel veya kremden az bir miktar uygulamaları, 30 dakika boyunca herhangi bir şey yiyip içmemeleri, ülser devam ettiği sürece tedaviyi günde 3-4 kez tekrarlamaları önerilmelidir (2).

2.8.1.1. Lokal anestezipler

Lokal etkili ajanlar, bulguları hafifletir ve atakların süresini kısaltır. Anestezi ajanların lokal olarak uygulanması ile ağrı, tatmin edici düzeyde azaltılabilir. RAS'ın semptomatik tedavisinde, % 2'lik *lidocain* ve *benzocain* içeren preparatlar, doğrudan lezyonun üzerine uygulanır. Bir antihistaminik olan difenhidraminin magnezyum içeren antihistaminikler ile 1/1 dilüsyonu ile gargara yapılması da ağrı ve lokal irritasyonda azalmaya neden olur (125).

2.8.1.2. Antiseptik ve antiinflamatuar ajanlar

Anti-mikrobiyaller, mikrobiyal kontaminasyonu ve sekonder enfeksiyonu engellemek için kullanılır. Tetrasiklin, ülser boyutunu, süresini, ağrıyı hem sekonder enfeksiyonu hem de kollajenaz aktivitesini engelleyerek azaltır. İnsidans ve rekürrens üzerine etkisi yoktur. Beş günden fazla kullanılırsa tat bozuklukları, deri reaksiyonları, boğazda yanma ve ağrı hissi, oral fungal enfeksiyon gibi yan etkiler gelişebilir (2, 126).

Klorheksidin glukonat gargara şeklinde kullanılan bir anti bakteriyel ajandır. Etkinliği birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Günde 3 kez kullanımında ülserli gün sayısında azalma olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, belirgin bir etkinliğinin olmadığını belirten yayınlar da vardır. İki haftadan uzun süren kullanımlarda oral mukoza ve dişte renk değişikliği gibi yan etkiler görülebilir (2, 126).

Bazı diş macunları ve gargaraların içerisinde bulunan triklosan isimli ajanın, anti bakteriyel, anti-inflamatuar ve analjezik etkilerinin olduğu, kullanıldığı süre içerisinde oral ülser sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (127).

Amleksanoks (% 5) anti-inflamatuar ve anti-alerjik etkileri olan bir ajandır. Aftöz ülserlerin iyileşmesini hızlandırdığı ancak sıklığında azalmaya yol açmadığı belirtilmiştir. Topikal uygulaması birçok çalışmada klinik olarak güvenli ve etkili bulunmuştur. Mast hücresi, nötrofil ve mononükleer hücreler için potent bir inhibitördür. Nadir yan etkileri dudaklarda yanma batma kuruluk hissi ve mukozittir (126).

Sukralfat, suda çözünmeyen alüminyum bazik tuzudur. Uzun yıllardır peptik ülserde mukoza koruyucu olarak kullanılan ajanın oral ülserlerde ağrıyı ve ülserasyon süresini azalttığı bildirilmiştir (128).

2.8.1.3. Fiziksel yöntemler

RAS tedavisinde; cerrahi eksizyon, debridman, lazer, gümüş nitrat ile kimyasal koterizasyon gibi yöntemler önerilmiştir. Hidrojen peroksit % 5 solüsyonu, gümüş nitrat % 1-2 solüsyonu ya da gümüş nitrat kalemi uygulaması ile aft iyileşme süresinin kısaltılabildiği; düşük yoğunlukta, non-termal, tek seans uygulanan CO2 lazer ile ağrıda hızlı ve dramatik düzelme saptandığına dair yayınlar vardır (129, 130).

2.8.1.4. Lokal steroidler

RAS'ta topikal steroidler inflamatuvar süreci sınırlandırmak için kullanılırlar ve direkt olarak T lenfositler üzerinden etki gösterirler (2). Gündüzleri topikal anestezi, gece topikal steroid pomad kombinasyonu optimal bir tedavi rejimi olarak kabul edilmektedir (130).

Glukokortikoidlerin topikal kullanımı psödomembranöz kandidiyazis gelişimine sebep olabilmekle beraber, hipotalamo-hipofizer adrenal aksı baskılamak açısından sistemik glukokortikoidlerden daha güvenlidir (126). Triamsinolon'un (10 mg/ml, her lezyona 0,1-0,5 ml olacak şekilde) intralezyonel enjeksiyonu sadece ağrılı ve derin aftlarda önerilmektedir (131).

2.8.1.5. Diğer lokal tedavi ajanları

İsveç'te yapılan bir çalışmada, aminoglukozidaz ve glukoz oksidaz enzimleri içeren gargara kullanımı ile yeni aft oluşumu ve ağrının azaldığı bildirilmiştir (132).

Bir çalışmada, 10 günlük süre içerisinde prostaglandin E2 jelin, ülser iyileşme hızı ve ağrıda rahatlama açısından etkisi plasebodan farklı değilken, yeni ülser çıkışının azalması açısından etkin olduğu belirtilmiştir (133).

Sigara içimi ile RAS sayı ve sıklığında azalma geliştiği bilinmektedir. Deneysel çalışmalar, nikotin ve *biochanin A*'nın keratinositler üzerinde anti-inflamatuvar etkilerinin olduğunu belirtmektedir. Lokal nikotin yamalarının kullanımının, sigara içimi kadar etkili olmamakla birlikte, küçük bir çalışmada nikotin içeren çiğneme tabletlerinin, aftöz ülserlerde tam remisyona sağladığı bildirilmiştir (131, 53).

Birçok farklı ajanın, anektodal vakalar ya da klinik deneysel çalışmalarda RAS tedavisinde etkinliği bildirilmiştir. Bunlar arasında; asiklovir, azelastin, interferon-alfa gibi ajanlar yer alır ancak bunlar ile ilgili detaylı klinik araştırmalar oldukça yetersizdir (126).

2.8.2. Sistemik Tedaviler

Sık tekrarlayan veya topikal tedaviye yanıt vermeyen kişilerde hastalığı kontrol edebilmek için sistemik tedavi gerekir (134).

2.8.2.1. Kolşisin

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe eder. Pek çok hasta kolşisin tedavisine azalmış ülser sayı ve sıklığı ile olumlu yanıt verir. 4-6 hafta süre ile oral yoldan 1-2 mg/gün tedaviye başlanıp, klinik yanıt ve hastanın ilacı tolere edebilme durumuna göre uzun dönem tedaviye geçilir. Fontes ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 3 aylık bir tedavi süresi içerisinde kolşisinin RAS semptomlarında % 63, 4,7 yıllık takip içerisinde ise % 37 düzelme yaptığını belirtmiştir. Tedavinin kesilmesinden sonra nöks görülebilir. Kolşisin gebelik süresince kullanılmamalıdır. Tedavinin bırakılmasını takiben kadınlara 3 ay, erkeklere 6 ay süre ile kontrasepsiyon önerilmelidir. Kolşisin monoterapisine dirençli ciddi vakalarda, pentoksifilin, prednizolon, immüsupresanlar ve interferon alfa ile kombinasyon denenebilir (131, 135).

Kolşisin, vitamin B12 emilimini azaltıp serum seviyesini düşürebileceğinden RAS riskini arttırabilir. Bu neden ile uzun dönem kolşisin tedavisi alan hastalarda belirli aralıklar ile vitamin B12 seviyesinin değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmektedir (136, 137).

2.8.2.2. Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF-alfa gibi birçok proinflamatuvar sitokinin üretimini inhibe ederken, CD8+T hücreleri üzerine de supresif etki gösterir. Bazı çalışmalarda, 300 mg günde 1-3 kez alınan pentoksifilin ve 400 mg günde 3 defa alınan oksipentoksifilin orogenital semptomlarda düzelme sağladığı bildirilmiştir. Cevap aralığı % 36-63 arasında değişmekle beraber tedavi kullanımının kesilmesi ardından hızla rekürrens gelişir. (138-140). Tekeş ve ark'nın yaptıkları tek kör plasebo kontrollü bir çalışmada, pentoksifilin lokal tedaviye üstünlüğü olduğu ve RAS tedavisinde pentoksifilin etkili olduğu belirtilmiştir (141).

2.8.2.3. Sistemik kortikosteroidler

Oral ve intravenöz steroidler genellikle akut alevlenmelerde ve genellikle diğer immüsupresanlar, kolşisin veya diaminodifenilsulfon (dapson) ile kombine şekilde kullanılırlar. Prednizolon ya da onun eşdeğeri (10-30 mg/gün) , ataklar süresince aftöz ülserlerin iyileşme süresini kısaltmak için kullanılır. Steroidler genellikle 1 ay gibi kısa süreler için kullanıldıklarından ötürü, yeni ülser çıkışını engelleyemezler. Steroidler, gebelik süresince kullanılacak birkaç sistemik ilaçtan biridir. Bir çalışmada, 100 mg/gün, 3 günlük intra venöz pulse steroid tedavisinin, ciddi RAS vakalarında uzun dönem prednizolon kullanan hastalarda görülen yan etkiler görülmeksizin, daha hızlı düzelme sağladığı belirtilmiştir (130).

2.8.2.4. Diaminodifenilsülfol (DADPS), Dapson

Diaminodifenilsülfol nötrofillerin artmış kemotaktik aktivitelerini inhibe eder. 50-150 mg/gün dozunda oral ve genital aft tedavisinde kullanılabilir. On iki ay süren çift kör bir çalışmada, dapson tedavisinin, hastalıkta belirgin bir düzelme sağladığı belirtilmiştir. Tedavi süresince aralıklı askorbik asit takviyesi önerilmektedir. Tedavi kesildikten

sonra hızlı relaps görülebilir. Hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz ortaya çıkabilecek ciddi yan etkilerdir. Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Periferik motor nöropati gelişimi açısından hastalara düzenli olarak nörolojik muayene yapılmalıdır (131, 142, 143)

2.8.2.5. Levamizol

Levamizol, CD4+ hücre/ CD8+ hücre oranını düzenleyen ve RAS semptomlarında düzelme sağlayan immün düzenleyici bir ajandır. Haftada 3 ardışık gün, 150 mg/gün dozunda, steroidlerle kombine (15 mg prednizolon) ya da monoterapi olarak kullanılan levamizolün oral ve genital aftlarda etkili olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda, levamizol tedavisi süresince aft sıklık ve süresinde azalma olduğu, ülser rekürrensünün hastaların % 43'ünde yarıya düştüğü belirtilmiştir. Levamizolün rutin olarak ya da ülserin ilk başlangıcında verilmesi arasında etkinlik farkı olmadığı belirtilmiştir. Levamizol çoğu hastada iyi tolere edilir. Levamizol alan 128 hastanın 2'sinin bulantı ve grip benzeri semptomlar nedeni ile tedaviyi bıraktığı belirtilmiştir. En sık görülen yan etkiler, tat alma duyusunda bozukluk (%21) ve bulantıdır (%16). Hastaların %10'undan daha azında görülen diğer yan etkiler ise; kötü koku alma, baş ağrısı, ishal, grip benzeri semptomlar ve cilt döküntüsüdür. Agranülositoz riskine karşın sıkı takip önerilmektedir (126, 131, 144).

2.8.2.6. Talidomid

Talidomid, TNF alfa üretimini azaltırken, nötrofil kemotaksisini inhibe eder ve anjiogenez inhibisyonunda rol oynar. Glutamik asitin siklik derivesi olan talidomid, majör tip ülser ve orogenital ülserlerde, 50 mg/gün gibi düşük dozlarda etkili bulunmuştur. Genellikle 100-300 mg/gün dozlarında kullanılır. Genellikle 7-10 hafta içerisinde doz bağımlı etki görülür. Tedavi kesildikten ortalama 3 hafta sonra rekürrens gelişir. Beklenen yan etkiler; baş ağrısı ve gün içerisinde letarji gibi geçici serebral semptomlar, kserostomi ve konstipasyondur. Hastaları potansiyel riskler açısından

uyarıp, yazılı onam alınması ve uygun kontrasepsiyon uygulanması oldukça önemlidir. Teratojenite riski ve periferik nöropati gibi yan etkiler sebebi ile tedavi sınırlı sayıda vakaya uygulanabilmektedir (131) (145).

2.8.2.7. Antimetabolitler: azatiyoprin ve metotreksat

Azatiyoprin, pürin halkası sentezini inhibe eden bir merkaptopürin derivativesidir. Monoterapi olarak ya da diğer immüsupresanlar ile kombine halinde 1-2 mg/kg/gün (100-150 mg/gün) kullanımında, plasebo kontrollü çalışmalarda orogenital ülser insidans, sıklık ve şiddetinde azalma saptandığı gösterilmiştir. Muhtemel yan etkileri; infertilite, miyelosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar, karaciğer hasarıdır. Gebelik süresince ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. Çocukluk çağında büyüme ve gelişmeyi engelleyebileceğinden, önerilmemektedir. Kan tablosu aylık, karaciğer fonksiyonları ise her üç ayda bir kontrol edilmelidir. Metotreksat, bir folik asit analogudur ve haftada 7,5-20 mg dozlarında kullanımı ile özellikle BD'de orogenital ülserlerde etkili olduğu bildirilmiştir. Aralıklı folik asit takviyesi tedaviye eklenmelidir. Gebelik, laktasyon, ağır kemik iliği süpresyonu, karaciğer fonksiyonu anormallikleri, peptik ülser ve renal yetmezlik temel kontraendikasyonlardır. Uzun dönem tedavide aylık kan sayımı ve karaciğer fonksiyon takibi önerilmektedir. Metotreksatın kendisinin de oral ülserasyona sebep olabileceği akılda tutulmalıdır (131, 146).

2.8.2.8. İmmunmodülatörler/kalsinörin inhibitörleri

Siklosporin A, monoterapi ya da daha yüksek anti-inflamatuar yanıt elde etmek için steroidler ile kombinasyon tedavisi olarak 3-6 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında, tekrarlayan aftı olan hastaların % 50'sinde etkili bulunmuştur. Siklosporin A primer olarak T-hücre aktivasyon ve toplanmasını inhibe eden sitostatik bir ajandır. Dozun aniden düşülmesi ya da tedavinin kesilmesi *rebound* etkisine yol açar. Emziren kadınlarda kesin kontrendike iken, gebelik ve renal yetmezlik rölatif kontrendikasyon olarak düşünülür. Lokal uygulanan formunun etkisiz olduğu belirtilmiştir (131).

2.8.2.9 Biyolojik ajanlar: *infiximab* ve *etanercept*

Son zamanlarda, kimerik anti-TNF antikoru olan *infiximab*'ın oral ve genital ülserler üzerine çok etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle 5mg/kg dozunda intravenöz yolla değişik şemalarda uygulanır. İlk dozun ardından birkaç gün içerisinde lezyonlarda hızlı bir iyileşme olurken, 6-8 hafta rekürrens gelişmez (147). *Etanercept*, TNF alfa reseptörü olan bir füzyon proteindir. Haftada 2 kez subkutan yol ile uygulanır. Yapılan çalışmalarda, 2x25 mg/hafta subkutan uygulanan *etanercept* 'in oral aftöz lezyonlarda etkili olduğu ve minimal yan etki ile talidomidi tolere edemeyen bir hastada, lezyonlarda oldukça iyi yanıt gözlendiği belirtilmiştir. (148, 149).

2.8.2.10 Diğer sistemik tedaviler

Yapılan bir çalışmada, minosiklin 100 mg/gün dozunda 6 ay kullanımı ile genital ülser sayı ve sıklığında azalmaya sebep olurken oral aftlarda etkinlik saptanmadığı belirtilmiştir. Yıllık subkutan testosteron enjeksiyonları, premenstrual alevlenmeler gösteren vakalarda etkili olabileceği belirtilmiştir. Ek olarak, hastalarda yüksek östrojen içeren oral kontraseptifler kullanılabilir ancak yanıt için 3-6 ay beklemek gerekmektedir (131, 150).

2.9. İmmünpatogeneze

Her türlü fiziksel travma ve mikrobiyal ajanlara karşı mekanik ve immünolojik açıdan ilk savunma basamağı olan oral mukozada gelişen non-enfeksiyöz durum sonucu RAS gelişmektedir. Vasküler dilatasyon, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinositler arası adezyon kaybı sonucu oluşan epitelyal ülserasyon histolojik durumu gösterir (1). RAS patogenezinde; hem humoral immüniteyi hem de hücre-aracılı immüniteyi içeren immünolojik sapmalardan bahseden çalışmalar mevcuttur (80).

İnflamatuvar proresteki baskın hücreler % 80 oranında T lenfositlerdir. Mast hücreleri, nötrofiller ve fagositler ülser tabanında % 20'lik bir oranda bulunurlar. Majör inflamatuvar mediatör olan TNF-alfa, nötrofiller üzerindeki kemotaktik etkisi ve endotel hücre adezyonu üzerindeki etkileri ile inflamasyon sürecini başlatır (1, 151, 152).

RAS hastalarının mukozalarındaki lezyonlarında proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve interlökin-2 (IL-2) seviyesinin arttığı, anti-inflamatuvar sitokin olan interlökin-10 (IL-10) seviyesinin ise azaldığı belirtilmiştir. IL-2 ve TNF- α RAS'ın aktif basamağında rol alarak remisyon süresini azaltırlarken, IL-10 iyileşme sürecinde epitel proliferasyonunu stimüle eder. Bu sebeple IL-10 seviyesinin RAS hastalarında düşük olması ve travmayı takiben daha düşük seviyede IL-10 üretmeleri epitelizasyonu geciktirerek, ülserlerin süresinin uzamasına neden olabilir (153-156).

Pre-ülseratif RAS lezyonlarında epitelial bazal hücrelerde *class* I ve II Majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijen ekspresyonunda artış saptanırken, ülser evresinde epitelde daha diffüz bir şekilde bulunduğunu, bu antijenlerin RAS'ın ülseratif sürecinde hücreleri sitotoksik T hücreleri için hedef haline getirdiği ve bunun da aktif hücre aracılı inflamasyon ile tutarlı olduğu belirtilmiştir (1, 157, 158).

İn vitro yapılan bazı çalışmalarda, RAS'lı hastalardan alınan periferik kan lenfosit hücrelerinin oral epitelial hücrelere karşı sitotoksik olduğu belirtilmiştir (159, 160).

RAS'lı hastalar, hastalığın başlangıcında önemli derecede artmış bir antikor bağımlı hücrel sitotoksik aktivite gösterirler (161).

Natah ve ark.'a göre immünflorasan çalışmalarda; BD ve RAS'lı hastaların aftöz ülser lezyonlarında, mukozal kan damarları ve stratum spinosum hücrelerinin sitoplazmasına IgG, IgM, IgA ve C3 depozitlerinin saptandığı belirtilmiştir (2).

RAS'lı hastalarda dolaşımda CD4+ hücrelerde sayıca azalma, azalmış ya da normal sayıda CD8+ hücreleri ve normal ya da hafifçe azalmış CD4/CD8 oranı saptanmıştır (2). Majör ve minör aftlar karşılaştırıldığında, CD8+ hücrelere majör tipte daha sık rastlandığı belirtilmiştir. CD4+/CD8+ oranı majör tipte daha düşük saptanmıştır (162).

Oral mukozada, CD4+ lenfositlerin yüzdesi pre-ülseratif lezyonlarda artmış, CD8+ hücrelerin oranı ise ülser alanında artmış olarak tespit edilmiştir (115, 163, 164).

Natah ve ark.'a göre, yapılan çalışmalar periferel *natural killer* (NK)- hücrelerinin, RAS'lı hastalardaki oranının kontrol grubuna göre artmış ya da benzer olduğunu belirtir şekilde çelişkilidir (2). Başka bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında majör RAS'lı hastalarda, NK-hücre aktivitesinde aktif oral lezyonlar görüldüğü sırada artış olduğu, düzelme döneminde aktivitenin baskılandığı remisyonda ise normal olduğu belirtilmiştir (165).

NK-hücre aktivitesinin, hem akut RAS atağında hem de remisyonda azalmış olduğunu belirten çalışmalar vardır (166).

Perivasküler lenfosit infiltrasyonu oluşumunda, endotelial intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1, Intercellular adhesion molecule)'in ve lökosit fonksiyon-antijen (LFA, Lymphocyte function associated antigen)-3'ün lenfositlerdeki karşı ligandları olan LFA-1 ve CD-2'ye bağlanması rol oynar. Epitel, submukozal kapiller ve venüller üzerinde eksprese edilen ICAM-1; T hücre adezyonunu, lökositlerin submukoza ve epitele göçünü desteklemektedir. LFA-3 ve karşı ligandı olan CD-2'nin T hücre aktivasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (2).

BD ve RAS'ta, epitel ve lamina propria artmış CD1+ Langerhans hücreleri saptanmıştır (157, 167).

Faktör XIIIa+ dendrositler, düzenleyici fonksiyon ve/veya subepitelyal konnektif dokuda antijen işleme görevi yaptığı düşünülen dendritik hücrelerdir. RAS lezyonlarının subepitelyal kompartmanında artmış sayı ve genişlikte saptanır (2).

RAS'ta nötrofillerin kemotaktik fonksiyonu normal olarak tespit edilmişse de, ülseratif fazdaki lezyonda ülser alanındaki artmış konsantrasyonu patogenez ve/veya iyileşmede rol oynayabileceğini düşündürmektedir. RAS'ta nötrofillerin ürettiği oksijen radikallerinin kontrol grubu ile benzer bulunduğu belirtilmiştir (2, 168).

Oral aftlar, siklik nötropeni ve belirgin düşük nötrofil sayısı olan HIV ile enfekte hastalarda görülen belirgin özelliklerdir (2, 102).

Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) tedavisi ile siklik nötropeni hastalarının aftöz lezyonlarında hızlı bir düzelme olması da nötrofillerin aft iyileşme sürecinde etkili olduğunu göstermektedir (169, 170).

Diğer taraftan, insan nötrofil-tip matriks metalloproteinaz-8'in (MMP-8); ülser alanında intrasellüler olarak, ülser komşuluğunda bazal membranda ekstrasellüler olarak saptanması, MMP-8 içeren nötrofillerin aftta görülen doku hasarında rol oynadığı düşündürmektedir (2, 171).

Nötrofillerin, RAS patogenezi ya da iyileşmesindeki rolü halen net olarak bilinmemektedir (2).

İnflamasyon sürecinin her basamağında yer aldığı düşünülen makrofajların, RAS patogeneziindeki rolleri halen net olarak araştırılmamıştır. Makrofajların temel fonksiyonunun, dokudaki nötrofil kalıntılarını temizlemek olduğu düşünülmektedir. CD11b- ve nonspesifik esteraz-pozitif matür doku makrofajları, RAS lezyonlarındaki tüm inflamatuvar hücrelerin %14'ünü oluşturur (2, 172).

Mast hücreleri (MCs, Mast cells), birçok mediatör salgılama özelliğindedir ve RAS'ta önemli inflamatuvar etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Her üç tip aftöz lezyonda (minör, majör, herpetiform) MCs sayısında artış olduğu belirtilmiştir (2, 173).

RAS alevlenme döneminde, yüksek plazma IL-2 seviyesi ve aktive periferik lenfositlerde artmış IL-2 reseptör ekspresyonu saptanmıştır (174).

RAS hastalarında gama/delta T-hücrelerinin, mitojenik stimülasyon ile interferon gama (IFN- γ , Interferon gamma) ürettiği belirtilmiştir (175)

TNF-alfa'nın RAS patogeneziindeki rolü, TNF-alfa aktivitesini azaltan talidomid ve TNF-alfa üretimini inhibe eden pentoksifilin, RAS tedavisindeki etkilerinin gözlemine dayanmaktadır (2).

Bu bilgiler ışığında, RAS immünpatogeneziinde birleştirici bir teori bulunmadığı belirtilmiştir (2).

2.10. D Vitamini

Vitaminler, gıda ile ya da ek olarak dışarıdan alınması zorunlu olan bileşikler olarak tanımlanır; ancak D vitamini bir dokuda üretilerek kan dolaşımına katılması, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin *feedback* mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (176). D vitamini, ilk kez 1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (177). Huldshinsky ve Chick raşitik çocukların güneş ışığı veya yapay ultraviyole ışık ile tedavi edilebildiklerini ortaya koymuşlar; Steenbock ve Black anti-raşitik etkinin sadece ışık ile değil alınan gıda maddelerine de bağlı olduğunu belirtmişler ve Goldblatt ve Soames, Riketsli farelerin, ışığa maruz

kalan farelerin karaciğerleri ile tedavi edilebildiğini belirtmişlerdir (178). D vitamini; kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. D vitamini eksikliği, sadece çocuklarda riketsi tetiklemeyle kalmamakta aynı zamanda yetişkinlerde osteomalazi, osteoporozu sebep olmaktadır. D vitamini eksikliği, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, multipl skleroz, Romatoid artrit (RA, Rheumatoid Arthritis), Tip 1 *diabetes mellitus* ile de bağlantılı bulunmuştur (179).

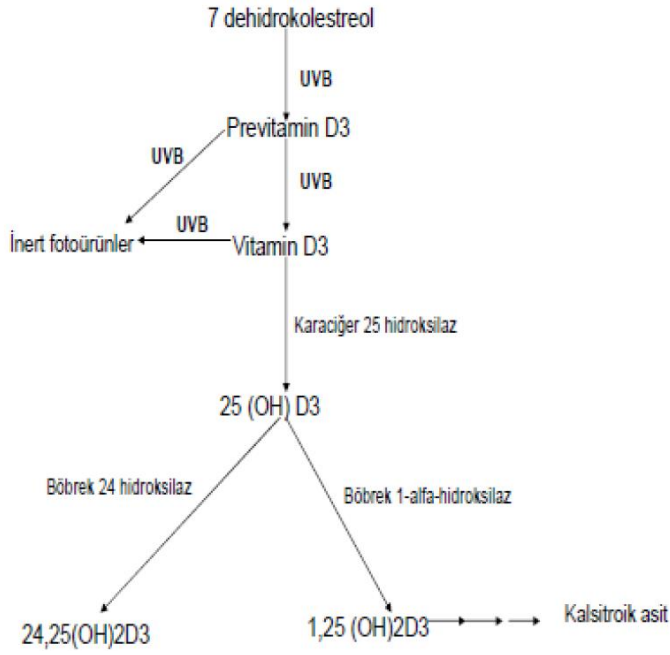
2.10.1 D vitamini sentez ve metabolizması

D vitamini yapısal olarak steroid hormonlara benzemekle birlikte, steroidlerde B halkası kapalıyken, D vitamininde bu halka açıktır. Çeşitli türleri olan D vitaminin iki temel formu; vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol) 'tür. D2 ve D3 vitamini benzer yolla metabolize olduklarından ortak bir isimle 'D vitamini' (kalsiferol) olarak isimlendirilebilir. D3 vitamini deride sentezlenirken, D2 vitamini besinlerle alınır. D3 vitamininin sentetik formları da mevcuttur. D2 vitamini, D3 vitaminine göre D vitamini bağlayıcı proteinine (DBP) daha zayıf bağlandığı için plazma yarı ömrü daha kısadır ve dolaşımdan daha çabuk temizlenir. Normal koşullarda insan vücudunda bulunan D vitaminin % 90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilir. 7-dehidrokolesterol ultraviyole B ışınları etkisi ile deride önce previtamin D'ye daha sonra vücut ısısı ile hızla D vitaminine dönüşür (180-182). Daha sonra DBP'ye bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ve böbrekte 1-alfahidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek aktif form olan 1.25 (OH) 2D3'e dönüşür. 25-hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Böbrekte özellikle proksimal tübülüs hücreleri, 1-alfahidroksilaz (CYP27B1) enzimi açısından zengindir. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda 25 (OH) D3 (25 hidroksi vitamin D3) 'ün, 1.25 (OH) 2D3'e dönüşebildiği gösterilmiştir (183).

Oral yoldan alınan D vitamini şilomikronların yapısına eklenerek kana geçerken, ciltte sentezlenen D vitamini, DBP'ye bağlanarak taşınır. 25 (OH) D3 inaktif olup (1.25 (OH) 2D3'ün 500-1000'de bir etkinliğine sahiptir), daha çok D vitamini deposu gibi

davranır. DBP alfa globülin yapısında olup karaciğerde yapılır. Östrojen kullanımı ve gebelikte DBP düzeyi artar.

D vitamininin katabolize olma yolu 24-hidroksilasyondur (karaciğer ve böbrekte). 24,25-dihidroksivitamin D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 (OH) 2D3 ise 24-hidroksilasyonla “kalsitroik aside” dönüşür ve safra yolu ile atılır (184).



Şekil 1: D vitamini sentezi (185).

2.10.2. D vitamini üretimini etkileyen faktörler

D vitamini üretimini etkileyen faktörler dış ve bireysel etkenler olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Dış etkenler olarak; enlem derecesi, deniz seviyesi, mevsim, günün saati, bulutlar ve aerosoler olarak sıralanabilirken, kişisel etkenler ise; ten rengi, yaş, kilo, giyim şekli, güneş kremi kullanımı gibi nedenler sayılabilir (186).

2.10.3. 1,25 (OH) 2D3'ün sentezini etkileyen faktörler

Plazma 1,25 (OH) 2D düzeyi, 25 (OH) D konsantrasyonu, 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz enzim aktivitelerine bağlıdır. 1 alfa hidroksilaz enzimi primer olarak; *parathormon* (PTH), plazma fosfat düzeyi ve 1,25 (OH) 2D konsantrasyonu tarafından denetlenmektedir. Hipofosfatemi, 1 alfa hidroksilazı indükler, hiperfosfatemi durumunda ise inhibe edilir (187, 188).

Büyüme hormonu, östrojen ve prolaktin de 1,25 (OH) 2D sentezini stimüle eder; büyüme, gebelik ve laktasyon esnasında artmış olan D vitamini gereksinimi bu mekanizma ile karşılanır.

2.10.4. D vitamini kaynakları

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunur. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi D vitamini yönünden zengindir (189). Ancak en önemli D vitamini kaynağı güneş ışınları ile deride sentezlenendir ve hiçbir gıda maddesi ile yeterli miktar sağlanamaz (190).

D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve akılcı biçimde güneş ışınlarına maruz kalmak, her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkin yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (191).

2.10.5. D vitamini ihtivacı

Amerika Birleşik Devletleri'nde kemik sağlığını koruma amaçlı, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 Uluslararası ölçü birimi (IU, *International unit*)/gün, 51-70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (192).

D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük en uygun doz D vitamini ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamini miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksisiteyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı olan miktar, doz aralığı geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (193).

Gebelikte ve laktasyonda, uygun doz D vitamini ihtiyacı bilinmemekle beraber önerilen 200-400 IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu düşünölmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve almayan gebeler arasında yapılan bir çalışmada, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliğinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (194). Başka bir çalışmada, gebelerin serum 25-OHD seviyeleri ölçölmüş, düşük serum 25-OHD seviyelerine sahip gebelerin gestasyonel diyabet, pre-eklampsi, bebeklerde gelişim geriliği ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlar açısından daha yüksek risk altında oldukları belirtilmiştir (195). Emziren annelere D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamini ihtiyaçlarının karşılanacağı ve süt çocuklarının D vitamini değerlerinin olumlu etkilendiği bildirmiştir (196).

2.10.6 Serum D vitamini değerlerinin yorumlanması

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak dolaşımdaki majör form olan ve karaciğerde üretilen 25 (OH) D vitamini kullanılır. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 2 haftadır. 1,25 (OH) 2D'nin ölçümde kullanılmamasının nedeni; dolaşımdaki yarılanma ömrünün 4 saatten kısa olması, dolaşımdaki konsantrasyonunun 25 (OH) D'den 1000 misli daha az olması ve D vitamini eksikliğinde salgılanan PTH hormonu etkisi ile böbrekten sentezi artan 1,25 (OH) 2D normal ya da yüksek konsantrasyonda saptanabilirken aslında 25 (OH) D seviyelerinin düşük olması gibi yanlış sonuçlara sebep olabilir (179).

Tablo 1: Serum 25 (OH) D3 Seviyelerinin Sağlık Üzerine Etkileri (192).

25 (OH) D3 Vitamini (ng/ml)	25 (OH) D3 Vitamini (nmol/L)	Sağlık Üzerindeki Etkileri
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ülkeler için normal değer
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	İntoksikasyon

2.10.7. D vitamininin fonksiyonları

Enterosit, osteoblast, pankreas adacık hücreleri, over hücreleri, cilt fibroblastları, hipofiz hücreleri, plasenta, promiyelosit, monosit, lenfosit, distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda da 1,25 (OH) 2D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR'nin olduğu gösterilmiştir (11). D vitamininin etkileri kemik metabolizması üzerine etkileri ve kemik metabolizması dışı etkileri olarak özetlenebilir.

2.10.7.1. Kemik metabolizması ile ilgili fonksiyonları

Dört temel fonksiyonu mevcuttur:

1. D vitamini bağırsak kalsiyum emilimini artırır. Bağırsak epitelyal hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin (*calbindin*) sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu artırır. Aktif transport yanında kalsiyum bağırsaklarda hücre kenarlarında difüzyon yoluyla da emilir. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun % 30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde kalsiyumun % 10-15'i emilir. D vitamini bağırsaklardan fosfor emilimini de % 80'e çıkarmaktadır.

2. D vitamini kemik dokusu üzerine etki ederek kalsiyum mobilizasyonunu artırır. Bu amaçla PTH ile sinerjistik hareket eder.
3. Aktif D vitamini, kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda reseptör aktivatör nükleus faktör (RANKL, Receptor activator nucleus factor kappa)-Kb proteinin sentezini artırır. Böylece osteoblastlar üzerindeki RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Sonuç olarak olgun osteoklastlar çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksinden kalsiyum mobilizasyonunu ve bunun yanında diğer minerallerin de dolaşıma salınmasını sağlarlar.
4. D vitamini, böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Distal tübül hücrelerinden süzülen kalsiyumun % 1'i emilir. D vitamini PTH ile birlikte sinerjistik olarak distal tübül hücreleri üzerinden etkisini gösterir. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, eğer bu yeterli olmaz ise PTH kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. PTH ve hipofosfatemi böbreklerde 1,25 (OH) 2D sentezini arttıran önemli faktörlerdir (197). PTH renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır.

2.10.7.2. Kemik metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yıllara kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan birçok çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (198)

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25 (OH) 2D vitaminin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR'nin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (178).

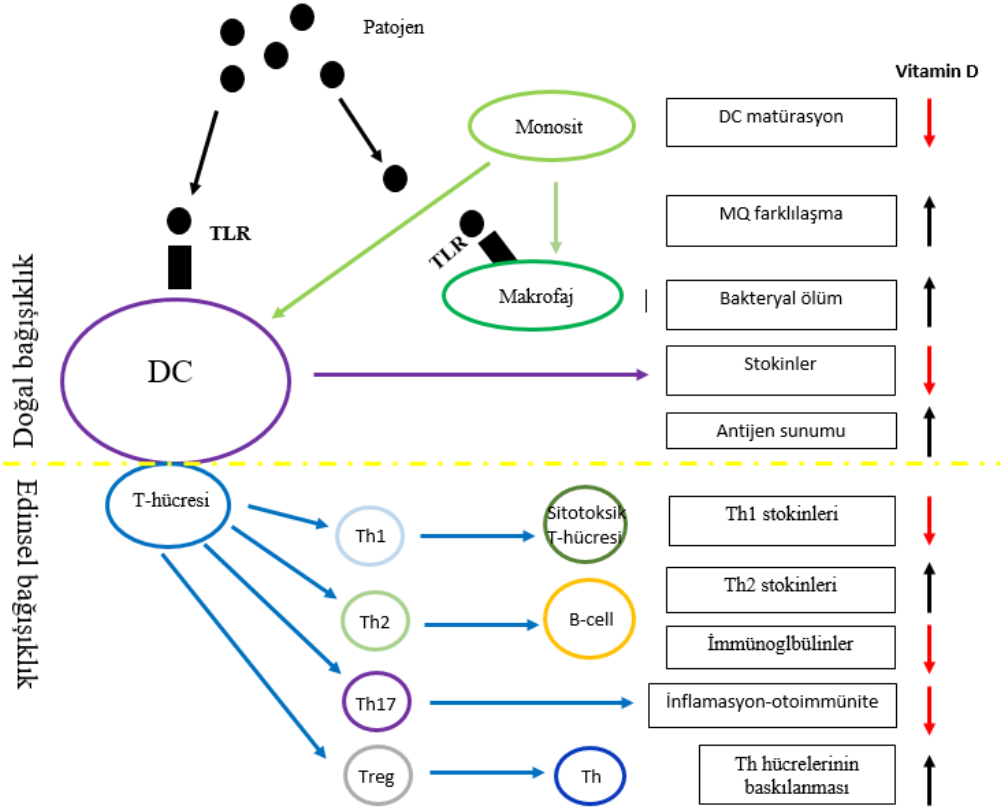
1,25 (OH) 2D vitamini direkt veya indirekt olarak hücre proliferasyonunun ayarlanması, farklılaşması, apoptozis ve anjiyogenezisten sorumlu 200'den fazla geni kontrol etmektedir. Normal hücre ve kanser hücrelerinin proliferasyonunu engeller ve onların diferansiyasyonunu indükler (180, 199).

2.10.7.2.1. D vitamini ve immün sistem

Son dönemde D vitamininin immün sistem üzerine olan etkileri konusunda giderek artan kanıtlar ortaya konmaktadır (200).

İmmün sistem hücrelerinde VDR bulunduğu ve makrofaj ve dentritik hücrelerde 1α hidroksilaz aktivitesinin bulunduğu gösterilmesi lokal olarak üretilen kalsitriolün inflamasyon bölgelerinde otokrin ve parakrin etkileri bulunduğunu düşündürmektedir (12).

D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH) 2D₃'ün çoğu biyolojik etkisi, yüksek afiniteli VDR varlığını gerektirir.



Şekil 2: D vitaminin doğal ve edinsel bağışıklık üzerindeki etkileri (201).

DC: Dendritic cell, TLR: Toll-like receptor, MQ: Macrophage

İstirahat halindeki T hücrelerinde düşük düzeyde VDR ekspresyonu mevcutken, T hücre aktivasyonu sonrasında VDR ekspresyonunda artış olduğu tespit edilmiştir (202).

1,25 (OH) 2D3, T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu önler. Uyarılmamış (*naive*) T hücreleri sitotoksik T hücreler (Tc, cytotoxic T cell), mikroçevrenin etkisiyle T yardımcı hücre (Th, T helper)1/Tc1 veya Th2/Tc2 tip hücreye farklılaşırlar. Th1/Tc1 hücreler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete eder. 1,25 (OH) 2D3, tip 1 Th1 lenfositlerdeki IL-2 ve IFN- γ sitokinlerinin üretimini baskılar. IFN- γ üretimi; VDR'nin IFN- γ 'nın promotör bölgesindeki VDR ile etkileşimi sebebiyle doğrudan 1,25 (OH) 2D3 tarafından önlenir. Th1 hücrelerce *self*-proteinlere yönelik immün yanıt, otoimmün hastalıklara ve graft reddine neden olmaktadır. Tip-1 diyabet ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücre aracılı oto immün hastalıklardır (203-205).

Th2/Tc2 hücreler (T yardımcı hücre/T sitotoksik hücre 2), IL-4, IL-5 ve IL-13 sekrete eder. Th2 hücre gelişiminde en önemli rol oynayan sitokin IL-4, Th1 hücre farklılaşmasında ise IL-12'dir. Murin veya insan periferik kan mononükleer hücre kültürlerine eklenen 1,25 (OH) 2D3'ün, Th1 sitokin sekresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. İn vitro 1,25 (OH) 2D3 eklenmesi sonrası, yüksek oran da IL-4, IL-5 ve IL10 sentezleyen Th2 fenotipinde T hücre popülasyonu gelişimi rapor edilmiştir. Bu gelişim büyük oranda IL-4 bağımlıdır ve 1,25 (OH) 2D3 aracılı IL-4 upregülasyonu üzerinden otoimmünite gelişiminin supresyonu in vivo olarak doğrulanmıştır (206).

1,25 (OH) 2D3 T hücresinin Th1'den Th2 değişimini destekleyerek, Th1'in hücrel immün yanıtla ilgili potansiyel doku hasarını sınırlandırmaya yardım edebilir. İn vitro çalışmalarda 1,25 (OH) 2D3 CD4+ hücrelerdeki Th1'den Th2'ye değişimini açık olarak desteklerken, in vivo T hücreleri üzerindeki etkisi daha kompleks gibi görünmektedir. Yeni bir T efektör olan Th17, doku hasarı ve inflamasyonla ilişkilendirilmekle beraber 1,25 (OH) 2D3'nin Th 17 etkileri henüz aydınlatılmamıştır. İnflamatuar barsak hastalığı hayvan modeli çalışmaları 1,25 (OH) 2D3 ile yapılan tedaviler IL-17 ekspresyonunu azaltır (207). Th17 aracılı olan deneysel üveit modelinde otoimmünitenin baskılandığı gösterilmiştir (208).

CD4+ T hücrelerinin dördüncü grubu efektör fonksiyonlarından çok supresör fonksiyonları olan T düzenleyici (Treg, T regulatory) hücrelerdir. Bir çalışmada, 1,25 (OH) 2D3, glukokortikoidlerle birlikte IL-10 üreten CD4+/CD25 Treg'leri kuvvetli şekilde uyardığını göstermiştir. Ayrıca 1,25 (OH) 2D3'ün hem IL-10 sekresyonunu hem de Treg'ler tarafından Toll benzeri reseptör (TLR, Toll like receptor) 9 ekspresyonunu arttırması, doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık arasında yeni bir bağ olduğunu ortaya çıkarmaktadır (209).

T hücrelerin Antijen sunan hücreler (APC, Antigen presenting cell) tarafından aktivasyonu immün fonksiyonu modüle eden önemli bir mekanizmadır. Monosit-türevli dendritik hücreler ve makrofajlar dahil tüm APC'ler 1,25 (OH) 2D3 ve onun analoglarının kilit hedefleridir. D vitamini uyarımı sonrası IL-10 salgısında artma ile sonuçlanmaktadır (210).

1,25 (OH) 2D3, Th1 hücrelerinin gelişimi için çok önemli bir sitokin olan, makrofaj-hücre aracılı ve dendritik hücre-aracılı IL-12 üretimini önlemektedir (209) (207) (211).

Aktif B hücreler VDR sentezlerken inaktif B hücrelerinde VDR sentezlenmez. (212).

D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, immünglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir. Ayrıca kalsitriolün plazma hücre farklılaşmasını inhibe ettiğini ve SLE gibi B hücre ilişkili hastalarda önemli olabileceğinin altı çizilmiştir (213).

Monosit ve makrofajların lipopolisakkarit veya mikobakteriyum tüberkülozise maruziyeti VDR ve 1 alfa hidroksilaz geninin regülasyonunu artırır. Liu PT ve ark. tarafından makrofajlarda TLR1 uyarımı sonrası D vitamini reseptörü için mRNA ekspresyonunun arttığı, ek olarak aktif hormon sentezine neden olan CYP24B1 ekspresyonunun da arttığı in vitro ortamda gösterilmiştir. Uyarım sonrası antimikrobiyal peptitlerden katelisidin artışına bağlı *M. tuberculosis* ölümünü tetiklendiği saptanmıştır. Benzer olarak insanda katelisidin aktif formu olan LL-37, nötrofil, monosit, keratinosit, solunum yollarındaki epitel hücrelerinde D vitamini uyarımı sonrası artığı saptanmıştır (209, 214, 215).

2.10.7.2.2. D vitamini ve kanser

Laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar ile D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir

Bazı retrospektif ve prospektif çalışmalarda 25 (OH) D vitamini <20 ng/ml olduğu zaman kolorektal, prostat, akciğer, pankreas, özefagus kanserlerinde %50'lere varan oranlarda artış olduğuna dair veriler mevcuttur (216-219). Yüksek D vitamini alanlarda meme kanseri riski 5 kat azalmaktadır (220).

D vitamini eksikliğinin kanser gelişim riskini artırmasıyla birlikte daha agresif ve tedavisi daha zor kanser gelişimi ile ilgili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (221, 222).

Güneş ışınına çok maruz kalan çocuklar ve genç erişkinlerde non-Hodgkin Lenfoma riski %40 azalmış ve malign melanoma gelişenlerde bu hastalıklarda ölüm riski güneş ışınına az maruz kalanlar ile karşılaştırıldığında azalmış olarak saptanmış (223, 224).

1,25 (OH) 2D3 hücre döngüsü inhibitörlerinin ekspresyonunu artırır. Siklin ve siklin bağımlı kinaz kompleks aktivatörlerini azaltır. Ek olarak DNA sentezi ve hücre büyümesini önleyerek G1/S fazında hücre döngüsünü tutmasıyla bilinen siklin ve siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini Cip/Kip proteinleri (P21, P27) artırır. Hücre adezyon moleküllerinden *E cadherin* ekspresyonunu artırırken β *catenin* ekspresyonunu inhibe eder (225, 226).

2.10.7.2.3. D vitamini ve kalp hastalıkları

Kardiyovasküler etkilerinden vasküler musküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı saptanmıştır (227, 228).

D vitamini düşük bireylerde renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu kalp ve damarlarda hipertrofiye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, dışarıdan verilen 1,25 (OH) 2D3 bireylerin renin anjiotensin-aldosteron sistemini bloke ettiği ve sistolik tansiyonda düşüşe yol açtığı belirtilmiştir (229, 230)

2.10.7.2.4. D vitamini ve *diabetes mellitus*

D vitamini reseptörleri, pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır. Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (231, 232).

1,25 (OH) 2D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25 (OH) 2D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80'den %50'ye, diyabet sıklığının ise %56'dan %8'e indiği bildirilmiştir (233, 234).

2.10.7.2.5. D vitamini ve allerjik hastalıklar

Astım hastalığının sıklığı, şiddeti ile yüksek IgE düzeyi, yüksek eozinofil ve hastanede yatış sayısı ile 25 (OH) D yetersizliğini ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (235, 236).

D vitamini yetersiz olan gebelerde vitamin desteğinin uygulanması ile çocuklarda hışıltı sıklığının anlamlı derecede azaldığı gösteren çalışmaların yanında, gebelik sırasında yüksek D vitamini düzeyi bulunan gebelerin (>75 nmol/L) çocuklarında astım ve egzamanın daha fazla olduğunu gösteren çalışmalarda yapılmıştır (237, 238).

Oral steroid ve immünoterapi alan astımlı çocuklarda yapılan bir çalışmada steroid tedavisinin Treg üzerindeki negatif etkisinin D vitamini kullanımı ile engellendiği bulunmuştur (239).

Atopik dermatit ve D vitamini arasındaki ilişkiye bakıldığında, VDR ekspresyonu keratinositlerde saptanmış olup, deride Platelet derive *growth* faktör, TNF- α sentezini artırarak keratinositlerin farklılaşmasını artırdığı saptanmıştır. Deride IL-1, IL-6 ve RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) miktarını azaltarak antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir (237).

2.10.7.2.6. D vitamini ve multiple skleroz

Raghuwanshi ve ark.'a göre yapılan birkaç epidemiyolojik çalışma D vitamini eksikliği ile otoimmün hastalık olan multiple skleroz insidansı ve şiddeti arasında ilişkiyi bildirmiştir (240).

2008 yılında yapılan bir çalışmada 25 (OH) D düzeyleri ve hastalık parametreleri arasında korelasyon bulunmuştur (241).

2010 yılında yayımlanan bir çalışma D vitamininden bağımsız olarak ultraviyole (UV, Ultraviolet) ışığının hastalık üzerinde iyileştirici etkilerinin olabileceğini göstermiştir (242).

2.10.7.2.7. D vitamini ve SLE

Asyalılarda VDR gen BSML polimorfizmi ile SLE ve lupus nefriti arasında bir bağlantı bulunmuştur (243, 244).

SLE hastalarında D vitamini eksikliği prevalansı artmaktadır. Bu durum, fotosensiviteden yakınan hastalarda güneş ışığından sakınma durumundan oluşabilir.

2.10.7.2.8. D vitamini ve Romatoid Artrit

Romatoid artritli hastalarda D vitamini eksikliği oldukça yaygındır (245). RA'lı hastalara D vitamini verilmesi ile C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF- α seviyesinde azalma tespit edilmiş, ayrıca RA ağırlığı ile D vitamini serum konsantrasyonları ilişkili bulunmuştur (246).

HAQ (*Health Assessment Questionnaire*, Sağlık değerlendirme anketi) skorunda gösterildiği gibi erken RA'lı hastalarda 25 (OH) D vitamini düzeyleri ile hastalık aktivitesi, şiddeti ve fonksiyonel kısıtlılıkla zıt bir bağlantı vardır (247).

Ondokuz RA'lı hastada yapılan çalışmada α kalsidiolün (1 (OH) D3'ün) faydalı etkileri gösterilmiştir (248).

2.10.7.2.9. D vitamini ve Behçet hastalığı

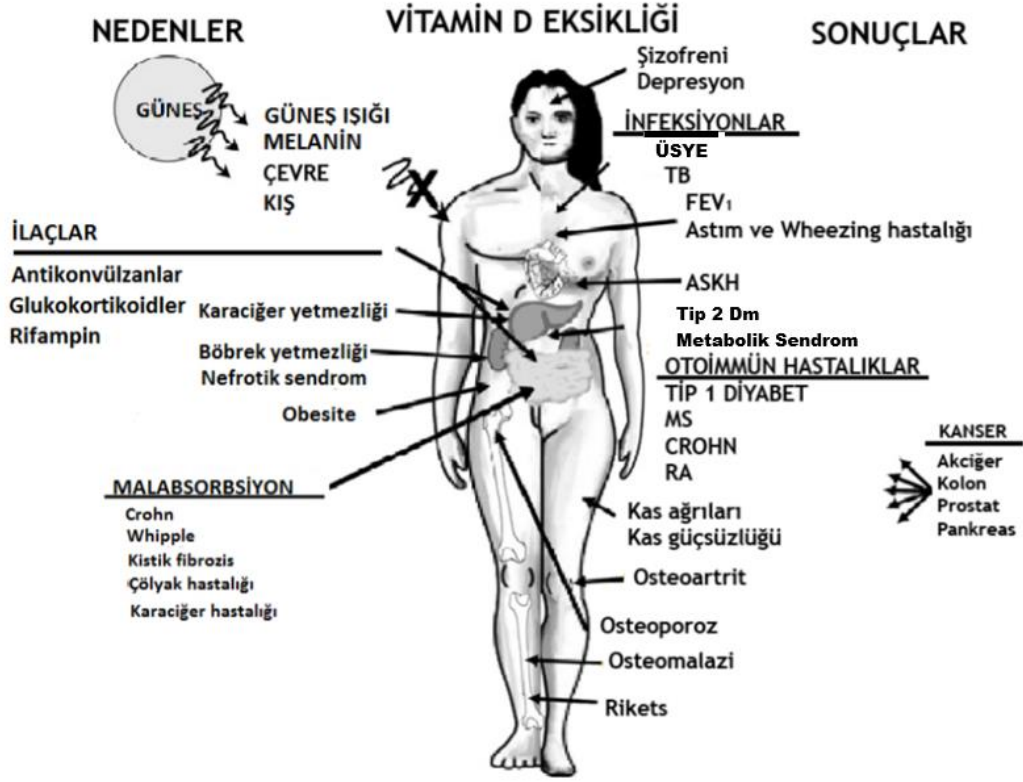
Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 25 (OH) D3 düzeylerinin aktive Behçet hastalarında düşük olduğuna ve BD'ye sahip kişilerin monositlerindeki TLR2 ve TLR4 salınımını modifiye etmek ve endotel disfonksiyonunu düzeltmek için D vitaminin tedavi amaçlı kullanılabileceğine dair veriler elde edilmiştir (249, 250).

2.10.7.2.10. D vitamini ve psöriazis

Psöriazis, D vitamini tedavisinin başarılı bulunduğu ve Th1 immün yanıt artışı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (251). 1,25 (OH) 2D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan *calsipotriol* psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA (*Food and Drug Administration*, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onay almıştır.

2.10.7.2.11. D vitamini ve Hashimoto tiroiditi

1,25 (OH) 2D vitamini, D vitaminin en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği ve hücrelerde HLA *class II* ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (252).



Şekil 3: D vitamini eksikliğine ait risk faktörleri ve olası etkileri (197).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniklerine Mayıs 2014- Mayıs 2015 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası 61 RAS tanısı konulmuş ve 18-45 yaş arası 59 sağlıklı (D vitamini parametrelerini etkilemeyecek nevüs muayenesi vb başvuruları olan kişiler), toplam 120 olgu alınmıştır. Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.04.2014 tarihinde, 2014/3 oturum, 16 sayı ile izin alınmıştır. Tüm hastalardan çalışma öncesi imzalanmış aydınlatılmış olur formu alınmıştır.

3.1. Olgular

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Olur formunu kabul etmiş olmak,
2. 18-45 yaş arası olmak,
3. Hastanın tariflediği yılda en az 5 kere tekrarlayan, doktorun gözlemlediği yılda en az 3 kere aft öyküsü olan hastalar RAS olarak kabul edilerek çalışmaya alındı.
4. Aftöz stomatitin majör, minör ve herpetiform formları çalışmaya dahil edildi.

Dışlanma kriterleri:

1. Ca⁺² metabolizmasını etkileyebilecek ilaç (Ca ve D vitamini, bisfosfonatlar, kalsitonin, selektif östrojen reseptör modulatorleri, antiepileptikler, tiroid hormon ilaçları, steroidler, kolşisin) kullanmak,
2. D vitamini ve Ca⁺² metabolizmasını etkileyebilecek ek hastalığı (karaciğer ve böbrek hastalığı, Cushing sendromu, *diabetes mellitus*, tiroid patolojileri, kemik hastalıkları, malnütrisyon ve malabsorpsiyon durumları), otoimmün ve romatolojik herhangi bir hastalığa sahip olmak,

3. Gebelik, laktasyon durumlarına sahip olmak,
4. Vücut kitle indeksi >45 olmak,
5. RAS ile bağlantılı olabilecek, anemi, vitamin eksiklikleri, inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı, BD, Reiter hastalığı, HIV bağlantılı immüsupresyon gibi durumlara sahip olmak,

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süreleri, aile öyküsü, sigara alışkanlıkları, alkol kullanımı, sistemik hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar, günlük güneş maruziyeti, güneş koruyucu ürün kullanımı, başka bir deri hastalığı varlığı, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi. Başvuru sırasındaki aft lokalizasyonu ve sayısı not edildi. Vücut kitle indeksi, *Quetlet* indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi ile (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı.

3.2. Biyokimyasal Ölçümler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi (KSÜ) Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda incelenmek üzere venöz kan örnekleri alındı. Etiyolojiye yönelik; tam kan sayımı parametreleri, BUN, kreatinin, AST, ALT, kalsiyum, fosfor, iPTH, ALP, vitamin B12, folik asit, ferritin, CRP, sedimentasyon ve TSH değerleri kaydedildi. Tüm olgularda kanda 25 (OH) D vitamini düzeyi, Siemens marka Advia Centaur Vit D kiti (New York, Amerika) ile kemiluminesans yöntemi ile Siemens marka Advia Centaur XP (New York, Amerika) cihazı ile çalışıldı. Laboratuar verileri, D vitamini dışındaki parametrelerde, hastane standart değerlerine uymayanlar çalışmadan çıkarıldı.

Siemens marka Advia Centaur XP (New York, Amerika) cihazının kullanım klavuzunda yer alan referans değerlerine göre D vitamini değerleri; 10 ng/mL 'nin altında eksiklik, 10-30 ng/mL arasında yetmezlik, 30-100 ng/mL arasında yeterlilik, 100 ng/mL 'nin üzerinde ise toksisite olarak değerlendirilmiştir. Hastaların D vitamini değerleri bu sınıflamaya göre kaydedilmiştir.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler *IBM SPSS Statistics 22* (New York, Amerika) programı ile yapılmıştır. Olgulara ait tım parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında *student t* testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Gruplar arası korelasyonu değerlendirmede Pearson korelasyon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmayı 61 RAS hastası ve 59 sağlıklı kontrol tamamladı. Hastaların ortalama yaşı $29,59 \pm 6,93$ (min. 18-max. 44) yıl olarak saptandı. Cinsiyetleri ise; 36'sı (% 59) kadın, 25'i (% 41) erkek olarak bulundu. Sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı, $27,53 \pm 5,64$ (min. 18-max. 44) yıl; cinsiyetler ise, 31'i (% 52,5) kadın ve 28'i (% 47,5) erkek olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ($p=0,077$) ve cinsiyetler ($p=0,47$) bakımından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hastaların eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde; 20 kişi (% 33) ilkokul, 8 kişi (% 13) ortaokul, 11 kişi (% 18) lise ve 22 kişi (% 36) üniversite mezunu idi. Kontrol grubunda ise, 1 kişi (% 1,7) ilkokul, 2 kişi (% 3,3) ortaokul, 7 kişi (% 12) lise ve 49 (% 83) üniversite mezunu idi. Kontrol ve hasta grubunun, eğitim düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0002$). Hasta grubunda yıllık aft sıklığı ile eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,42$).

Çalışmamızda; hasta ve kontrol grupları arasında; vitamin B12 ($p=0,57$), folik asit ($p=0,69$), ferritin ($p=0,074$), hemoglobin ($p=0,15$), hematokrit ($p=0,53$), CRP ($p=0,076$) ve sedimantasyon ($p=0,14$) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; TSH ($p=0,014$) ve D vitamini ($p=0,024$) değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler ve bazı laboratuvar değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Hasta grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=59)	p
Yaş (yıl) ortalama±SD (min-max)	29,59±6,93 (18-44)	27,53±5,64 (18-44)	0,077
Cinsiyet Kadın / Erkek (%)	36/25 (59/41)	31/28 (52,5/47,5)	0,47
Öğrenim düzeyi (kişi/%)	İlkokul (20/33)	İlkokul (1/1,7)	0,0002
	Ortaokul (8/13)	Ortaokul (2/3,3)	
	Lise (11/18)	Lise (7/12)	
	Üniversite (22/36)	Üniversite (49/83)	
VKİ kg/m ² ±SD	23,76±3,82	23,80±3,23	0,95
Vitamin B12 (pg/mL) ortalama±SD (min-max)	301,05±105,96 (190-733)	311,19±92,31 (149-653)	0,57
Folik asit (ng/mL) ortalama±SD (min-max)	10,73±5,73 (4,57-37,26)	11,11±4,54 (4,29-21,78)	0,69
Ferritin(ng/mL) ortalama±SD (min-max)	34,76±33,65 (1,30-158,90)	49,55±53,55 (1,20-185)	0,074
HGB (g/dL) ortalama±SD (min-max)	13,27±1,67 (9,50-17,30)	13,71±1,65 (9-17,30)	0,15
HCT (%) ortalama±SD (min-max)	40,31±4,13 (29,70-49)	40,95±6,74 (30-49,90)	0,53
CRP (mg/L) ortalama±SD (min-max)	4,37±1,89 (3,20-12,40)	3,82±1,49 (3,36-13,60)	0,076
Sedimantasyon (60dk)(mm/h) ortalama±SD (min-max)	11,87±8,08 (3-32)	9,54±9,10 (1-42)	0,14
TSH (ulU/mL) ortalama±SD (min-max)	1,40±0,87 (0,39-4,20)	1,88±1,19 (0,40-4,99)	0,014

*SD: Standart deviation *Htc: Hematokrit *Hgb: Hemoglobin

Çalışmaya alınan hastalar, hastalık başlangıç yaşı açısından değerlendirildi. Tüm hasta grubu için hastalık başlangıç 7 ile 40 arasında değişmekte idi ve ortalama hastalık başlangıç yaşı 22,64±8,94 yıl idi. Çalışmaya alınan hasta grubunda hastalık süresi ortalaması 6,88±6,36 yıl idi.

Hasta grubu, bir yılda tekrarlayan aft sıklığı açısından anket yöntemi ile değerlendirildi. Yıllık tekrarlayan aftöz lezyon sıklığı hastaların % 1,6'sında 3-4 kez, % 23'ünde 5-10 kez, % 27,9'unda 11-15 kez, % 31,1'inde 16-36 kez, % 16,4'ünde ise 37-48 kez olduğu saptanmıştır.

Hasta grubu, aftöz lezyonların türü açısından değerlendirildi. Toplamda değerlendirildiğinde, % 86 oranında minör aftöz lezyonlar en sık görülürken, % 5 ile bunu majör ve % 5 ile herpetiform aftöz lezyonlar ve % 4 çoklu formlar takip etmekteydi.

Hastaların aftöz lezyonlarının oral mukoza üzerindeki yerleşim yeri sayısı incelendiği zaman, sırası ile % 36 oranında en çok görülme ile sadece dudak bölgesi, % 23 oranında sadece dil, % 20 oranında çoklu yerleşim, % 16 oranında sadece yanak mukozası, % 3 oranında sadece gingiva ve % 2 oranında ise sadece damak gelmektedir. Ailesinde RAS hikayesi olan bireylerin sayısı, aftöz lezyonu olan grupta 24 kişi (% 39,3) iken sağlıklı grupta ailede herhangi bir RAS öyküsü saptanmadı. Ailesinde RAS öyküsü olan hastaların, ortalama hastalık başlangıç yaşı $18,79 \pm 8,82$ yıl iken, aile öyküsü bulunmayan hastaların ortalama hastalık başlangıç yaşı $25,24 \pm 8,19$ yıl idi. Hasta grubunda; ailesinde RAS öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında, hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,006$).

RAS hastalarının % 6,5'i ve kontrol grubunun % 23,7'si sigara kullanmaktaydı. Kontrol ve hasta grubunun, sigara kullanım alışkanlıklara açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,009$).

RAS hastalarında alkol kullanımı saptanmazken; kontrol grubundaki % 6,7'sinde alkol kullanım öyküsü vardı. Kontrol ve hasta grubunun, alkol kullanım alışkanlıklara açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,045$).

Deriden D vitamini sentezi açısından önemli bir faktör olan cilt rengi, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,61$). Kontrol ve hasta grubunun, günlük güneş maruziyeti açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,33$). Hasta ve kontrol grupları, güneş koruyucu ürünler (*sun screen*) kullanımı açısından sorgulandı. Kontrol grubunda güneş koruyucu ürün kullanan 20 kişi (% 34) iken hasta grubunda 11 kişi (% 18) idi. Hasta ve kontrol grubu arasında güneş koruyucu ürün kullanımı açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,048$).

Tablo 3'te her iki grubun da deri tiplerine ve güneş koruyucu kullanımlarına ait bilgiler gösterilmektedir.

Tablo 3: Hasta ve kontrol gruplarının deri tiplerinin ve güneş koruyucu kullanımının incelenmesi.

		Hasta grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=59)	P
Deri tipi	Açık (Fitzpatrick deri tipi 1) (kişi/%)	1(% 1,6)	0	0,61
	Orta renk (Fitzpatrick deri tipi 2-3) (kişi/%)	46 (% 75,4)	44 (% 74,6)	
	Ortalamanın biraz üstünde (Fitzpatrick deri tipi 4) (kişi/%)	14 (% 23)	15 (% 25,4)	
Güneş koruyucu kullanımı	Yok (kişi/%)	50 (%82)	39 (%66)	0,048
	Var (kişi/%)	11 (% 18)	20 (%34)	

RAS hastaları ve kontrol grubu ortalama D vitamini seviyeleri açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunda ortalama D vitamini seviyesi $8,93 \pm 5,79$ ng/mL iken, kontrol grubunda ortalama değer $11,43 \pm 6,22$ ng/mL olarak saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini ortalama değerleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,024$). Hasta ve kontrol grupları D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırıldı. Hasta grubunun 41'inde (% 67,2) eksiklik, 20'sinde (% 32,8) yetmezlik saptanırken; yeterlilik ve toksisite durumları saptanmadı. Kontrol grubunun ise, 28'inde (% 47,5) eksiklik, 31'inde (% 52,5) ise yetmezlik saptanırken yeterlilik ve toksisite saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini referans aralıkları açısından anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Tablo 4 'de hasta ve kontrol gruplarının D vitamini seviyeleri ve referans aralıkları açısından karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4: RAS hastaları ve kontrol grubu ortalama D vitamini seviyeleri ve D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=59)	p	
D vitamini seviyeleri(ng/mL) ortalama±SD (min-max)	8,9338±5,79 (4,20-26,77)	11,4351±6,22 (4,20-27,56)	0,024	
D vitamini aralık tanımlamaları (kişi/%)	Referans değerler		0,0001	
	Eksiklik <10	41 (% 67,2)		28 (% 47,5)
	Yetmezlik 10-30	20 (% 32,8)		31 (% 52,5)
	Yeterlilik 30-100	0		0
	Toksosite >100	0		0

Hastaların yapılan pearson korelasyon analizinde D vitamini seviyesi ile aft sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptanmıştır (p=0,009).

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda RAS'ın otoimmün kökeninin olabileceğini destekleyen oldukça önemli kanıtlar bulunmaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda otoimmün zeminde gelişebileceği düşünülen RAS'ta immünmodülatuar özelliği olduğu düşünülen D vitamini düzeylerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdık. Biz bu çalışmada RAS hastalarında D vitamini düzeylerini kontrol grubuna kıyasla belirgin düşük olarak saptadık. Aynı zamanda D vitamini seviyesi ile aft sıklığı arasında negatif bir korelasyon saptadık. Böylece D vitamininin hastalığın etiyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündük.

Etiyolojisi bilinmeyen, oral mukozanın ağrılı, tekrarlayıcı, tek veya çok sayıda ülserasyonlarıyla karakterize inflamatuvar bir durumu olan RAS, genel popülasyonun yaklaşık % 5-25'ini etkilemekte olup en sık görülen non-enfeksiyöz ve non-travmatik oral mukozal ülseratif hastalıklar arasındadır (2, 9).

Birçok çalışmada RAS prevalansının kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmesine karşılık RAS prevalansının erkek cinsiyette daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19, 253). Miloğlu ve ark., Doğu Anadolu Bölgesi'nde yaptıkları bir çalışmada, kadın hastaların erkek hastalara oranla (36 kişiye-19 kişi) daha fazla etkilenmiş olduklarını tespit etmişlerdir ve yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada RAS'ın kadın cinsiyette daha sık saptandığı belirtilmiştir (29, 254). Çalışmamıza katılan 61 RAS hastasının 36'sı kadın, 25'i erkek olup, oran kadın hastalar lehine idi. Bu durum ülkemiz literatürü ile uyumlu bulundu.

Literatürde RAS'ın en sık görüldüğü başlangıç yaş aralığının 2. dekat olduğu (10-19 yaşlar) görülmektedir (255). Yapılan başka bir çalışmada ise başlangıç yaşı 3. dekat olarak bildirilmiştir (254). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise ülserlerin en çok 25-34 yaş arasında görüldüğü belirtilmiştir (29). Benzer şekilde çalışmamızda RAS'ın ortalama başlangıç yaşı 3 dekat olarak saptanmıştır.

Minör Aftöz Ülserler, RAS hastalarının yaklaşık % 80'ini etkileyen en sık görülen klinik tablodur (80). Hastalarımızın % 86'sında MiAÜ saptanması, en sık görülen RAS tipinin MiAÜ olduğu şeklindeki mevcut literatürü desteklemektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, aftöz ülserlerin yerleşim yerine göre, ilk sırada yanakta ve dilin yan kısımlarında, ikinci sırada dudakta saptandığı belirtilmiştir (254). Başka bir çalışmada ise; hastaların % 49,5'inde lezyonların dudak mukozasında, %

38,6'sında yanak mukozasında, % 18,8'inde dilde, % 7,9'unda damakta, % 10,9'unda diş etinde ve % 3'ünde tonsil üzerinde yerleşim saptandığı belirtilmiştir (78). Çalışmamızda aftöz lezyonların oral mukoza üzerindeki yerleşim yeri incelemesinde, yukardaki çalışmaya benzer şekilde dudak bölgesi yerleşimi ön planda idi.

Yapılan bir çalışmada, hastaların eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum ve mesleki özellikleri incelendiğinde; RAS'ın, düşük eğitim düzeyi olanlarda, orta gelir düzeyi olanlarda ve ev hanımlarında daha sık görüldüğü; ayrıca orta gelirli ve düşük eğitim düzeyi olanlarda lezyon sayısının daha fazla; yüksek eğitim ve yüksek gelir düzeyi olanlarda daha az olduğunun gözlemlendiği belirtilmiştir (254). Bununla birlikte başka bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde RAS'ın yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (256). Bu durumun, bu popülasyonda karşılaşılan stres faktörleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Aile öyküsü varlığı birçok çalışmada RAS'lı hastalarda hastalık gelişimini ve klinik seyrini etkileyen bir risk faktörü olarak düşünülmüştür. RAS'lı hastalarla yapılan bazı çalışmalarda hastaların % 66-67,3'ünde pozitif aile öyküsü saptandığı bildirilmiştir (257, 258). Ülkemizde yapılan çalışmalarda hastaların % 54,2-60'ında aile öyküsü varlığı bulunmuştur (34, 254). Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde hastalarda aile hikayesi % 39,3 oranında iken; kontrol grubunda aile öyküsü yoktu. Aynı zamanda çalışmamızda aile öyküsü pozitif olan hastalarda hastalık başlangıç yaşı belirgin olarak erken bulundu. Bu sonuca bakarak aile öyküsünün hastalığın seyrini olumsuz etkileyebileceğini düşündük.

Sigaranın RAS üzerinde önleyici bir etkisi bulunmaktadır. Sigara fiziksel ve kimyasal bir travma olmasına rağmen, birçok araştırmacı sigara içenlerde RAS'ın daha az görüldüğünü bildirmiştir (7, 259, 260). Sigara ve RAS arasındaki negatif korelasyon durumunu açıklayacak değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Birinci mekanizma sigaranın oral mukozada sebep olduğu keratinizasyonla ilişkilidir. Keratin tabakası çeşitli tetikleyici etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak davranabilir (9). Olası diğer mekanizma ise nikotinle ilişkilidir. Nikotinin direkt anti-inflamatuar etkisinin koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir (2). Yapılan bir çalışmada; RAS hastalarının % 9'unun aktif sigara içici olduğu halde kontrol grubunda bu oranın % 25 olduğu saptanmıştır (7). Yapılan başka bir çalışmada, 174 sigara kullanıcısı 7 hafta süre ile sigarayı bırakmış ve bu süre boyunca aftöz ülserlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğunu bildirmiştir (52). Çalışmamızda sigara kullanımı literatür ile uyumlu olarak hasta grubunda daha düşük bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda sigara kullanımı ile yıllık aftöz lezyon sayısı arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (p=0,0001).

D vitamini ve aktif metabolitlerinin immün fonksiyonların modülasyonu üzerine olan etkileri; periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR'nin varlığı, aktif D vitamininin T hücre proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ve bazı hastalıklarda aktive olan makrofajların 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu yolu ile aktif D vitamini üretimine yol açığının keşfedilmesiyle önem kazanmış ve D vitamininin çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkisi birçok çalışma ile desteklenmiştir (226). Bununla birlikte D vitamini düzeyleri ile RAS arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma, bilgilerimize göre mevcut değildir. Bu konuda yapılan ilk araştırma olması açısından çalışmamız önem arz etmektedir.

Doksanbeş minör aftöz stomatitli ve kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; birçok çalışmada RAS'lı hastalarda aile öyküsü pozitifliği olduğundan yola çıkılarak, minör aftöz lezyonların, makrofaj bağımlı inflamasyon ile ilintili TNF-alfa, TNF-beta ve VDR'nin genetik geçişli spesifik gen polimorfizmini saptamak amaçlanmış ancak TNF-alfa, TNF-beta ve VDR açısından RAS'lı hastalarda genetik geçişli spesifik bir gen saptanmadığı bildirilmiştir (261). Günümüzde, birçok otoimmün hastalıkta D vitamini tedavisinin yeri ve kullanımı araştırılmış ve D vitamini eksikliği durumunda birçok otoimmün hastalığın insidans ve şiddetinin arttığı belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçları ile D vitamini replasmanının önemi vurgulanmıştır (262).

Behçet Hastalığı; seyrinde rekürren aftöz lezyonların görülebildiği multisistemik bir hastalıktır. Balta ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; BD'de D vitamini seviyeleri düşük olarak bulunmuştur (263). Yine başka bir çalışmada BD'de D vitamini düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiş ve majör semptomlar ile D vitamini seviyesi arasında bağlantı saptanmadığı bildirilmiştir (264). Karatay ve ark. yaptıkları bir çalışmada; serum 25 hidroksivitamin D seviyelerinin Behçet hastalarında düşük saptandığını, sigara kullanımı, alkol tüketimi ve kolşisinin bu değeri etkilediğini belirtmişlerdir (265). Yine başka bir çalışmada; insan monositlerinden TLR ekspresyonu üzerine D vitamininin *down*-regüle edici etkisi araştırılmış; TLR2 ve TLR4 tarafından tetiklenen inflamasyonun BD patogeneğinde önemli olduğu, D vitamini tarafından modüle edilebileceği ve aktif BD'de D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (249). Behçet hastalarında D vitamininin immün cevabı baskılayıcı etkisini araştıran bir çalışmada; D vitamininin Th17 ve Th1'i baskılayıcı etkisini hem T hücreleri hem de dendritik hücreler üzerinden gerçekleştirdiği belirtilmiştir (266).

Yirmibeş PFAPA'lı hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; 25 (OH) D vitamin seviyelerinin kontrol grubuna göre düşük olarak saptandığı, ateş epizotları ile bu düşüklüğün korele olduğu, 400 IU D vitamini replasmanının atak süre ve sıklığında azalmaya neden olduğu ve bu sendromda immün-regulator bir faktör olabileceği belirtilmiştir (267).

Otoimmün bir cilt hastalığı olan vitiligo ile ilgili yapılan bir çalışmada; vitiligo grubunda D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunurken; başka bir çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında D vitamini seviyeleri açısından fark olmadığı ancak vitiligo subgrubunda erkek cinsiyet, genç yaş ve erken başlangıçlı lezyonlarda D vitamini seviyesinin daha düşük saptandığı belirtilmiştir (268, 269). Bu ilişkiyi açıklayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otoimmün büllöz hastalıklar ile D vitamini ilişkisinin incelendiği bir çalışmada pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid hastalarında hipovitaminoz D seviyelerinde artmış bir prevalans olduğu ve D vitamini seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir (270). Zarei ve ark. yaptıkları bir çalışmada; pemfigus vulgaris hastalarında kontrol grubuna göre D vitamini seviyelerinin daha düşük saptandığını belirtmişlerdir (271). Başka bir çalışmada; D vitamini seviyeleri pemfigus vulgaris hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılmış, her iki grupta da D vitamini seviyeleri düşük bulunmakla beraber şiddetli hastalığa sahip olan kişilerde D vitamini değerinin daha düşük saptandığı belirtilmiştir (272).

Atopik dermatit; dünya çapında çok fazla kişiyi etkileyen kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Epidermal bariyerde bozulma ve anormal immün cevaba bağlı olduğu düşünülmektedir (273). Yapılan bir çalışmada; atopik dermatit şiddetini azaltmada D vitamini takviyesinin, serum Th1 ve Th2 seviyelerini normale getirerek etkili olduğu belirtilmektedir (274). Baek ve ark. yaptıkları bir çalışmada; D vitamini eksikliğinin besin alerjenlerine duyarlılığı ve atopik dermatit riskini arttırdığını belirtmişlerdir (275). Başka bir çalışmada ise; artmış D vitamini seviyeleri ile azalmış atopik dermatit riski arasında bir bağlantı saptanmadığı ancak bu çalışmada D vitamini seviyeleri incelenen çocukların tümünün 10 yaşında olduğu, atopik dermatit çok daha erken yaşlarda gelişebildiği için kord kanı ve anne D vitamini seviyelerinin bilinmemesinin çalışmanın kısıtlılığı olduğu belirtilmiştir (276).

Kronik ürtiker; ürtika plaklarının 6 hafta ve daha uzun sürdüğü durumları tarifler. Woo ve ark. yaptıkları bir çalışmada; kronik ürtikerli hastalarda serum D vitamini seviyelerinin oldukça düşük olduğu, hastalık şiddeti ve süresi ile D vitamini seviyeleri arasında ters ilişki saptadıklarını belirtmişlerdir (277). Topal ve ark. yaptıkları bir çalışmada; sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kronik spontan ürtiker hastalarında serum D vitamini seviyelerinin belirgin olarak düşük saptandığını, D vitamini takviyesi yapılan hastalarda 12. haftanın sonunda ürtiker aktivite skoru ve kronik ürtiker yaşam kalite anketinde belirgin düzelme saptandığını belirtmişlerdir (278). Yine başka bir çalışmada kronik idiyopatik ürtikerli hastalarda D vitamini seviyeleri kontrol grubuna göre düşük saptanmış ve D vitamini eksikliği ile kronik idiyopatik ürtikere yatkınlık arasında kuvvetli bir bağlantı saptandığı belirtilmiştir (279).

Akne vulgaris, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yıldızgören ve ark. yaptıkları bir çalışmada; kontrol grubuna göre nodüloistik akneleri olan hasta grubunda D vitamini seviyelerinin daha düşük saptandığını belirtmişlerdir (280). Ekiz ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise; rozasea hastalarında sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yüksek serum D vitamini seviyeleri saptadıklarını belirtmişlerdir (281).

Sistemik lupus eritematosuz çocuk ve yetişkinlerde görülen kronik, otoimmün, kompleks bir hastalıktır. SLE birçok organ sistemini tutabilir (282). Tanı kriterleri arasında yer alan oral ülserler nedeni ile RAS ile ayırıcı tanıda yer alır. Yapılan bir çalışmada; D vitamini seviyeleri SLE'li hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuş, aynı zamanda düşük D vitamini seviyesinin yüksek hastalık aktivitesi bağlantılı olarak bildirilmiştir (283). D vitamini ve SLE bağlantısını araştıran başka bir çalışmada ise; kontrol grubuna göre D vitamini eksikliğinin SLE'li hastalarda daha yaygın görüldüğü ve düşük D vitamini seviyelerinin yüksek IL-6 ve hematüri ile bağlantılı olduğunu belirtilmiştir (284).

Çalışmamızda otoimmün kökeni olabileceği düşünülen RAS'ta ilk kez D vitamini seviyeleri değerlendirilmiştir. D vitamini seviyeleri, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük saptanırken; hastalık şiddeti ile D vitamini seviyeleri negatif korele olarak bulunmuştur. Hasta grubunda D vitamini eksikliği otoimmün kökenli olan diğer deri hastalıkları ile benzer mekanizmayla hastalığa sebep olmuş olabilir. Yine belki de hastalığın sonucu olarak serum D vitamini düzeylerinde azalma olmuş olabilir. Bunlar spekülatif yorumlar olup; bulgularımızı destekleyecek aft ile ilgili D vitamini üzerine yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. D vitamini, tüm diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, immün sistem bağlantısı muhtemel RAS hasta serumlarında da düşük bulunmuştur.
2. Çalışmamızda D vitamini ortalama değeri hasta grubunda $8,93 \pm 5,79$ ng/mL iken kontrol grubunda $11,43 \pm 6,22$ ng/mL olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ortalama değerler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,024$). Hasta ve kontrol grupları D vitamini referans aralıkları açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun % 67,2'sinde eksiklik, % 32,8'inde yetmezlik saptanırken; yeterlilik ve toksisite durumları saptanmadı. Kontrol grubunun ise, % 47,5'inde eksiklik, % 52,5'inde ise yetmezlik saptanırken, yeterlilik ve toksisite durumları mevcut değildi.
3. Yapılan Pearson korelasyon testi sonuçlarına göre ($p=-0,95$); çalışmamızda D vitamini düzeyi ile aft sıklığı arasında negatif lineer bir ilişkinin olduğu görülmüştür. Sistemik hastalığı olan kişilerin dışlanması ve gruplar arası farklılıkları minimize etmek amaçlı oluşturulan çalışma gruplarında hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerin sayılarının az olması çalışmanın kısıtlılığı olmuştur. D vitamini düzeylerini etkileyen faktörler göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubunun daha yüksek sayılarıyla çok merkezli çalışmalar yapılabilir. Bununla birlikte yeterli D vitamini replasmanı ile yeterli serum düzeylerine ulaştıktan sonra hastalık aktivasyonunun değişimini değerlendirmek daha efektif bir çalışma olabilir. Bu durumun D vitamininin etkilerini daha net bir şekilde ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir.
4. VDR gen polimorfizmi ile birlikte yapılacak çalışmalar D vitamininin RAS'taki rolünü daha iyi açıklayabilecektir.
5. Yeni tanı alan RAS'lı hastaların tümünde D vitamini düzeyi bakılmalı ve eksiklikler ilave D vitamini preparatları ile desteklenmelidir.

Çalışmamızın, hastaların yaşam kalitesini etkileyen ağrılı ülserlerin etiyojisine ve tedavisine ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara katkısı olacağını düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. SCULLY C, GORSKY M, LOZADA-NUR F. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002; 15: 185-205.
2. NATAH SS, KONTTINEN YT, ENATTAH NS,-Ashammakhi N, Sharkey KA, HäyrinnenImmonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. OralMaxillofac Surg* 2004; 33: 221-234.
3. SHASHY RG, RIDLEY MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol* 2000;21: 389-393.
4. PORTER SR, LEAO IC. Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment.Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306.
5. JURGE S, KUFFER R, SCULLY C, PORTER SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
6. TANYERİ H. Oral mukozanın immünolojik hastalıkları ve tedavileri, *İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri*, 2000; pp 15-35.
7. TÜZÜN, Binnur, et al. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *International journal of dermatology*, 2000, 39.5: 358-360.
8. SUN A, CHIA JS, CHANG YF, CHIANG CP. Levamisole and Chinese medical herbs can modulate theserum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral PatholMed*. 2003; 32: 206-214.
9. ÇAĞLAYAN, Fatma; YILMAZ, A. Berhan. Rekürrent Aftöz Stomatitis. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2009, 2009.1.
10. JURGE S, KUFFER R, SCULLY C, et al. Mucosal disease series. Number VI Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*2006; 12: 1-21.
11. DELUCA, Hector F.; CANTORNA, Margherita T. Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, 2001, 15.14: 2579-2585.
12. KREUTZ, Marina, et al. 1, 25-dihydroxy vitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*, 1993, 82.4: 1300-1307.
13. REES, Terry D.; BINNIE, William H. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatologic clinics*, 1996, 14.2: 243-256.
14. LETSINGER J.A, McCARTY M.A, JORIZZO J. L. Comlexaphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500-508.

15. ALBANIDOU E, DELIGIANNIDIS A, MARKOPOULOS AK, KATSARES V, PARAPANISSIOU E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet* 2008; 35: 427-432.
16. AXÉLL T, HENRICSSON V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-5.
17. MILLER MF, SHIP II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a Professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977 (b);43: 532-7.
18. SCULLY C, PORTER S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
19. BRODY HA, SILVERMAN S. Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 27-34.
20. DÍAZ-GUZMÁN, L.; CASTELLANOS, J. L. Lesions of the oral mucosa. Epidemiological study of 7,297 patients. *Revista ADM (Asociacion Dental Mexicana: 1988)*, 1990, 48.2: 75-80.
21. ÇIÇEK Y, ÇANAKÇI V, ÖZGÖZ M, ERTAŞ Ü, ÇANAKÇI E. Prevalence and Handedness Correlates of Recurrent Aphthous Stomatitis in the Turkish Population. *Public Health Dent* 2004; 64(3): 151-156.
22. FIELD EA, BROOKES V, TYLDESLEY WR. Recurrent aphthous ulceration in children-a review. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2:1-10.
23. SHIP II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1972; 33:400-6.
24. FAHMY MS. Recurrent aphthous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4:160-4.
25. PONGISSAWARANUN W, LAOHAPAND P. Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991;19:52-53.
26. DONATSKY O. Epidemiological study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. *Community Dent Oral Epidemiol* 1973;1:37-40.
27. BRODY HA, SILBERMAN S. Studies on recurrent oral aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 27-34.
28. WILHELMSSEN NSW, WEBER R, MONTEIRO F, KALIL J, MIZIARA ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009; 75(3): 426-431.

29. MİLOĞLU, Ö; GÖREGEN, M; ALTUN, O Doğu Anadolu Bölgesindeki Rekürrent Aftöz Ülserasyon Sıklığı ve Olası Risk Faktörleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2007, 2007.1.
30. ACAR A, AKBABA M, YALAZ M, Çukurova bölgesinde rekürren aftöz stomatit prevalansı. Deri Hast Frengi Ars 1991;25:35-7.
31. TÜZÜN Y, GÜNAYDIN İ, TANKURT N, YURDAKUL S, Çamas bölgesi köylerinde rekürren aftöz stomatit sıklığı. In: XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, Samsun, 1986; 329-31.
32. YÜCEL AE, KARINCALIOĞLU M, YÜCEL A. ve ark. Üniversite öğrencilerinde tekrarlayıcı oral aft. In: V. Ulusal Behçet Kongresi Özet Kitabı. İstanbul 1995; s20.
33. KILIÇ SŞ, DEMİRBAŞ T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. Güncel Pediatri 2005; 4: 107-111.
34. KOYBASI, S, et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. American journal of otolaryngology, 2006, 27.4: 229-232.
35. CHELLEMI SJ, OLSON DL, SHAPIRO S. The Association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1970; 29: 832–36.
36. MARAKOĞLU K, SEZER RE, TOKER HC, MARAKOĞLU I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. Clin Oral Investig. 2007 Feb 2.
37. BOZKURT AI, SAHINOZ S, OZCIRPICI B, OZGUR S, SAHINOZ T, ACEMOGLU H, SAKA G, CEYLAN A, PALANCI Y, ILCIN E, AKKAFI F. Patterns of active and passive smoking, and associated factors, in the Southeast Anatolian Project (SEAP) region in Turkey. BMC Public Heal.
38. STANLEY HR. Aphthous lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 33: 407-16.
39. PREETI, L., et al. Recurrent aphthous stomatitis. Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP, 2011, 15.3: 252.
40. FIELD EA, ALLAN RB. Review article: oral ulceration– aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Aliment. Pharmacol. Ther 2003; 18: 949-962.
41. RODU, B., MATTINGLY, G. (1992). Oral mucosal ulcers: diagnosis and management. J AmDent Assoc, 123(10), 83-86.
42. SHIP, JA. (1996). Recurrent aphthous stomatitis. An update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 81, 141-7.

43. ROGERS, R.S. *Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg*, 1997, 16(4), 278-83.
44. COOKE BE. *The diagnosis of bullous lesions affectig the oral mucosa Br Dent J* 1960, 109:83-95.
45. LUTFI J.; ABRAHAM W., *Close Association of HLA-B52 and HLA-B44 Antigens in Israeli Arab Adolescents With Recurrent Aphthous Stomatitis Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001,127:184-7.
46. ÖZDEN O. Ö, ÖZDEN B, TUNGA U. *Tekrarlayan Aftöz Ülserasyonlar ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Cumhuriyet Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2008; 11: 2, 124-131.
47. WRAY, D., GRAYKOWSKI, E. A. ve NOTKINS, A. L.. *Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. BMJ*, 1981, 283.6306: 1569-1570.
48. AXÉLL, T.; HENRICSSON, V.. *Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. European Journal of Oral Sciences*, 1985, 93.3: 239-242.
49. SHAPIRO, S.; OLSON, D. L.; CHELLEMI, S. J. *The association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1970, 30.5: 624-630.
50. GRADY, D., et al. *Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1992, 74.4: 463-465.
51. BOYVAT A. *Rekürrent Aftöz Stomatitte Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı.* 1993; pp 10-22.
52. USSHER, M., et al. *Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. Tobacco control*, 2003, 12.1: 86-88.
53. BITTOUN, R.. *Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Med J Aust*, 1991, 154.7: 471-2.
54. MCCARTAN, B. E.; LAMEY, P. -J.; WALLACE, A. M. *Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. Journal of oral pathology & medicine*, 1996, 25.7: 357-359.
55. YILDIZ, M.; ÜNAL, G.; DERİ, *Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi. Yineleyen aftöz stomatitte psikiyatrik komorbidite ve depresyonla ilişki. Türkderm*, 2003, 37: 28-31.
56. GALLO, C. de B.; MIMURA, M. A. M.; SUGAYA, N. N.. *Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics*, 2009, 64.7: 645-648.
57. DONALD, P. M., et al. *Hormonal changes in exfoliated normal buccal mucosal cells. Journal of cytology/Indian Academy of Cytologists*, 2013, 30.4: 252.

58. ÜNER G. *Çocukluk Çağında Tekrarlayan Aftöz Stomatit. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Bursa, 2014.*
59. SEGAL, A. L., et al. *Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. Journal of dental research, 1974, 53.4: 797-803.*
60. FIELD, E. A., et al. *Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. British dental journal, 1987, 163.1: 19-22.*
61. OLSON, J. A., et al. *Serum vitamin B 12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1982, 54.5: 517-520.*
62. WRAY, D., et al. *Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. BMJ, 1975, 2.5969: 490-493.*
63. NOLAN, A., et al. *Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. Journal of oral pathology & medicine, 1991, 20.8: 389-391.*
64. LALLA, R. V., et al. *Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. The Journal of the American Dental Association, 2012, 143.4: 370-376.*
65. Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, Sobel RE. *Zinc sulphate supplementation for the treatment of recurring oral ulcers. South Med J 1977;70: 559–561.*
66. WRAY, D.. *A double-blind trial of systemic zinc sulfate in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, 1982, 53.5: 469-472.*
67. ÖZLER, G. S. *Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. The Journal of Laryngology & Otology, 2014, 128.06: 531-533.*
68. PANG JF. *Relation between treatment with traditional Chinese medicine for recurrent aphthous ulcer and human zinc and copper. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi 1992;12: 280–282.*
69. BOULINGUEZ, S., et al. *Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case–control study. British Journal of Dermatology, 2000, 143.6: 1261-1265.*
70. ATILGANOĞLU, U., et al. *Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. Türkderm, 2006, 40: 60-2.*
71. MANUNZA F, ATZORI L, PILLONI L, FERRELI C. *Irbesartan-induced aphthous stomatitis. Glob Dermatol 2015, Volume 2(1): 62-63.*

72. HAY, K. D.; READE, P. C. *The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1984, 57.5: 504-507.
73. NOLAN, A., et al. *Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. Journal of oral pathology & medicine*, 1991, 20.10: 473-475.
74. HERLOFSON, B. B.; BARKVOLL, Pål. *Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers: a preliminary study. Acta Odontologica*, 1994, 52.5: 257-259.
75. THOMAS, H. C., et al. *Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. Journal of clinical pathology*, 1973, 26.5: 371-374.
76. WRAY, D. *Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. Digestive Diseases and sciences*, 1981, 26.8: 737-740.
77. EVERSOLE, L. R.; SHOPPER, Thomas P.; CHAMBERS, David W. *Effects of suspected food stuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1982, 54.1: 33-38.
78. ERDOĞAN FG, ÇAKIR GA, GÜRLER A, ELHAN A. *Oral Aflların Beslenme ve Bazı Kişisel Değişkenlerle İlişkinin Değerlendirilmesi. Türkderm* 2009; 43: 107-11.
79. TARAKJI, B.; BAROUDI, K.; KHARMA, Y. *The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis. Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*, 2012, 53.1: 9.
80. PORTER, S. R.; SCULLY, C.; PEDERSEN, A. *Recurrent aphthous stomatitis. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1998, 9.3: 306-321.
81. DONATSKY, O. *An immuno fluorescence study on the cross-reaction between Strep. 2A and human oral mucosa. European Journal of Oral Sciences*, 1975, 83.2: 111-119.
82. HOOVER, C. I.; OLSON, J. A.; GREENSPAN, J. S. *Humoral responses and cross-reactivity to viridans streptococci in recurrent aphthous ulceration. Journal of dental research*, 1986, 65.8: 1101-1104.
83. LEIMOLA-VIRTANEN, R.; HAPPONEN, R.-P.; SYRJÄNEN, S. *Cytomegalovirus (CMV) and Helicobacter pylori (HP) found in oral mucosal ulcers. Journal of oral pathology & medicine*, 1995, 24.1: 14-17.
84. PORTER, S. R., et al. *Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1997, 83.3: 325-328.
85. FİLİZ, E. E., et al. *Rekürren aftöz stomatit etiolojisinde Helikobakter pilorinin rolü. Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 2002, 12.2: 61-65.

86. ALBANIDOU-FARMAKI, E., et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral diseases*, 2005, 11.1: 22-26.
87. KARACA, Semsettin, et al. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *International journal of dermatology*, 2008, 47.6: 615-617.
88. STUDD, M.; MCCANCE, D. J.; LEHNER, T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *Journal of medical microbiology*, 1991, 34.1: 39-43.
89. WORMSER, G. P., et al. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1988, 98.1: 14-17.
90. MILLER, M. F., et al. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1977, 43.6: 886-891.
91. ŚLEBIODA, Z.; SZPONAR, E.; KOWALSKA, A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii I Alergologii*, 2013, 30.2: 96.
92. OZBAKIR, F., et al. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clinical and experimental rheumatology*, 1986, 5.3: 263-265.
93. NICOLA DI MEO, S. B., et al. Analysis of diagnostic criteria in adamantiades- Behçet disease: a retrospective study. *Indian journal of dermatology*, 2013, 58.4: 275..
94. International study group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*.1990;335:1078–80.
95. LEHNER, T. Immunological aspects of recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1978, 7.6: 424-430.). .
96. OH, S. H., et al. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clinical and experimental dermatology*, 2009, 34.6: e208-e212. .
97. JORIZZO, Joseph L., et al. Complex aphthosis: a forme fruste of Behçet's syndrome?. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1985, 13.1: 80-84 .
98. ARBER, N., et al. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 1991, 50.6: 351-353.
99. LÄHTEENOJA, H., et al. Local challenge on oral mucosa with an α -gliadin related synthetic peptide in patients with celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 2000, 95.10: 2880-2887. .

100. FERGUSON, M. M., et al. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut*, 1980, 21.3: 223-226. .
101. LEHNER T. Progress report. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut* 1977;18: 491-511.
102. MACPHAIL, L. A., et al. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1991, 71.6: 678-683.
103. MACPHAIL, L. A.; GREENSPAN, D.; GREENSPAN, J. S. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: diagnosis and treatment. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1992, 73.3: 283-288. .
104. BERLUCCHI, M.; NICOLAI, P.. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet Encyclopedia*, 2004.
105. FEDER JR, H. M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Current opinion in pediatrics*, 2000, 12.3: 253-256.
106. FIRESTEIN, G. S., et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *The American journal of medicine*, 1985, 79.1: 65-72. .
107. COHEN, P. R. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2.34: 26.
108. COHEN, P. R.; TALPAZ, M.; KURZROCK, R.. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *Journal of Clinical Oncology*, 1988, 6.12: 1887-1897.
109. NOTANI, K., et al. A case of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) with palatal ulceration. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2000, 89.4: 477-479.
110. KASZEWSKI, S., et al. Sweet's syndrome with idiopathic thrombocytopenia. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 2014, 31.1: 47.
111. WRIGHT, D. G., et al. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine*, 1981, 60.1: 1-13.
112. DALE, D. C. HAMMOND, WPt. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood reviews*, 1988, 2.3: 178-185.
113. ERTUĞRUL, E.; TURGAY, M.. Reaktif Artrit. *Turkiye Klinikleri Journal of Immunology Rheumatology*, 2004, 4.1: 38-43.

114. ÖĞRETMEN, Z., et al. *Reiter sendromu*. 2003.
115. HÄYRINEN-IMMONEN, RITVA, et al. *Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU)*. *European Journal of Oral Sciences*, 1991, 99.6: 510-518.
116. MILLS, M. P., et al. *Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis*. *Journal of dental research*, 1980, 59.3: 562-566.
117. Derviş E, Derviş E. *Oral Ülserler*. *Klinik Gelişim Dermatoloji Özel sayısı* 2009; Cilt 22: 2, 24-28.
118. JAMES, W. D.; BERGER, T.; ELSTON, D.. *Disorders of the mucous membranes. Andrew's diseases of the skin: clinical dermatology*. 10th Edition, pp 809, Elsevier Health Sciences, 2008.
119. FATAHZADEH, M. ve SCHWARTZ, R. A. *Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2007, 57.5: 737-763.
120. TUYGUN, N.; TANIR, G.. *Döküntülü hastaya yaklaşım*. *Sted*, 2005, 14: 26-30.
121. UZUN, S. *Oral Mukozanın Eroziyon, Ülseratif, Veziküler ve Büllöz Lezyonları*. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2012, 46.
122. TEKİN, M.; ÇAM, O. H.. *Oral mukoza hastalıkları ve semptomatolojisi*. *Klinik Gelişim*, 2012, 25: 93-8.
123. ENGIN, B., et al. *Oral Mukozanın Malign Hastalıkları*. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, 2012, 46.
124. SANTIS, H. R. *Aphthous stomatitis and its management*. *Current opinion in dentistry*, 1991, 1.6: 763-768.
125. PLEWA MC. *Aphthous Ulcers: Treatment&Medication -eMedicine Pediatrics: General Medicine*. <http://emedicine.medscape.com/article/909213-treatment>.
126. BARRONS, ROBERT W. *Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers*. *American Journal Of Health System Pharmacy*, 2001, 58.1: 41-53.
127. SKAARE, A. B.; HERLOFSON, B. B.; BARKVOLL, P. *Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU)*. *Journal of clinical periodontology*, 1996, 23.8: 778-781.
128. CAMPISI, G.; SPADARI, F.; SALVATO, A. *Sucralfate in odontostomatology. Clinical experience*. *Minerva stomatologica*, 1997, 46.6: 297-305.
129. ZAND, N., et al. *Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation*. *Lasers in medical science*, 2009, 24.4: 515-520.

130. ALTENBURG, A.; ZOUBOULIS, C. C. *Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Skin Therapy Lett*, 2008, 13.7: 1-4.
131. ALTENBURG, A., et al. *Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007, 21.8: 1019-1026.
132. FRIDH, G.; KOCH, G. *Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. Swedish dental journal*, 1998, 23.2-3: 49-57.
133. TAYLOR, L. J.; WALKER, D. M.; BAGG, J. *A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. British dental journal*, 1993, 175.4: 125-129.
134. DEMİRBAŞ, S. Ş.; KILIÇ T.. *Tekrarlayan Aftöz Stomatit-Derleme*.
135. FONTES, V., et al. *Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. In: Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2002. p. 1365-1369.
136. EMEN, B., et al. *B12 Vitamin Eksikliği Bulunan Hastalarda Etiyolojik Faktörler ile Laboratuvar Verileri Arasındaki İlişkinin Geriye Dönük Değerlendirilmesi*.
137. ETEM, A. A.; ETEM, E. Ö.; TÜRKMEN, S. Y. *Behçet Hastalarında Vitamin B12, Folik Asit ve Ferritin/Vitamin B12, Folic Acid and Ferritin in Behçet's Patients*.
138. THORNHILL, M. H., et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Archives of dermatology*, 2007, 143.4: 463-470.
139. CHANDRASEKHAR, J., et al. *Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers. An open clinical trial. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999, 87.5: 564-567.
140. GARCÍA, C. FJ, et al. *Recurrent aphthous stomatitis and clinical response to pentoxifylline. Acta otorrinolaringologica espanola*, 1998, 508: 671-673.
141. TEKEŞ, D., et al. *Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliği. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*, 1999, 92: 61-64.
142. SHARQUIE, K. E.; NAJIM, R. A.; ABU-RAGHIF, A. R. *Dapsone in Behçet's Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Cross-Over Study. The Journal of dermatology*, 2002, 29.5: 267-279.
143. EISEN, D.; LYNCH, D. P. *Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. CUTIS-NEW YORK-*, 2001, 683: 201-206.
144. BURNS, R. A.; DAVIS, W. J. *Recurrent aphthous stomatitis. American family physician*, 1985, 322: 99-104.

145. JACOBSON, J. M., et al. *Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. New England Journal of Medicine*, 1997, 336.21: 1487-1493.
146. TALACKO, A. A.; GORDON, A. K.; ALDRED, M. J. *The patient with recurrent oral ulceration. Australian dental journal*, 2010, 55.s1: 14-22.
147. HAUGEBERG, G.; VELKEN, M.; JOHNSEN, V. *Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. Annals of the rheumatic diseases*, 2004, 63.6: 744.
148. MELIKOGLU, M., et al. *Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. The Journal of Rheumatology*, 2005, 32.1: 98-105.
149. ROBINSON, N. D.; GUITART, J. *Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. Archives of dermatology*, 2003, 139.10: 1259-1262.
150. MISRA, R.; ANDERSON, D. C. *Treatment of recurrent premenstrual orogenital aphthae with implants of low doses of testosterone. BMJ*, 1989, 299.6703: 834-834.
151. NATAH, S. S., et al. *Increased density of lymphocytes bearing γ/δ T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2000, 29.5: 375-380.
152. SAMPAIO, E. P., et al. *Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. The Journal of experimental medicine*, 1991, 173.3: 699-703.
153. SUN, A., et al. *Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. Proceedings of the National Science Council, Republic of China. P.*
154. TAYLOR, L. J., et al. *Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. Journal of oral pathology & medicine*, 1992, 21.1: 21-25.
155. BUNO, I. J., et al. *Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor α , interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. Archives of dermatology*, 1998, 134.7: 827-831.
156. BAZRAFSHANI, M. R., et al. *Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. Oral diseases*, 2003, 9.6: 287-291.
157. POULTER, L. W.; LEHNER, T. *Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. Clinical and experimental immunology*, 1989, 78.2: 189.

158. SAVAGE, N. W.; SEYMOUR, G. J.; KRUGER, B. J. Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1986, 15.4: 191-195.
159. DOLBY, A. E. Recurrent aphthous ulceration: Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology*, 1969, 17.5: 709.
160. ROGERS, R. S.; MOVIUS, David L.; PIERRE, Robert V. Lymphocyte-epithelial cell interactions in oral mucosal inflammatory diseases. *Journal of Investigative Dermatology*, 1976, 67: 599-602.
161. GREENSPAN, J. S., et al. Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clinical and experimental immunology*, 1981, 44.3: 603.
162. BACHTIAR, E. W., et al. Decreased CD4+/CD8+ Ratio in Major I Type of Recurrent Aphthous Ulcers: Comparing Major to Minor Types of t Ulcers. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2011, 16.2-3: 75-9.
163. SAVAGE, N. W.; SEYMOUR, G. J.; KRUGER, B. J. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1985, 60.2: 175-181.
164. SAVAGE, N. W., et al. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1988, 17.6: 293-297.
165. SUN, A., et al. Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous ulcers. *Clinical immunology and immunopathology*, 1991, 60.1: 83-92.
166. SISTIG, S., et al. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *Journal of oral pathology & medicine*, 2001, 30.5: 275-280.
167. HÄYRINEN-IMMONEN, R. Immune-activation in recurrent oral ulcers (ROU). *European Journal of Oral Sciences*, 1992, 100.4: 222-227.
168. WRAY, D.; CHARON, J. Polymorpho nuclear neutrophil function in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine*, 1991, 20.8: 392-394.
169. FINK-PUCHES, R., et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment of cyclic neutropenia with recurrent oral aphthae. *Archives of dermatology*, 1996, 132.11: 1399-1400.
170. MANDERS, S. M., et al. Thalidomide-resistant HIV-associated aphthae successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1995, 33.2: 380-382.
171. HÄYRINEN-IMMONEN, R., et al. Collagenase and stromelysin in recurrent aphthous ulcers (RAU). *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993, 22.1: 46-49.

172. SCHROEDER, H. E.; MÜLLER-GLAUSER, W.; SALLAY, K. *Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1984, 58.3: 293-305.
173. LEHNER, T.. *Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. The Journal of pathology*, 1969, 97.3: 481-494.
174. SUN, A., et al. *Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. Proceedings of the National Science Council, Republic of China. P.*
175. FREYSDOTTIR, J.; LAU, S. H.; FORTUNE, F. *$\gamma\delta$ T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). Clinical and experimental immunology*, 1999, 118.3: 451.
176. HOLICK, M. F. *McCullum Award Lecture, 1994: vitamin D-new horizons for the 21st century. The American journal of clinical nutrition*, 1994, 60.4: 619-630.
177. MELLANBY, S. E.. *The part played by an accessory factor in the production of experimental rickets. 1918.*
178. DELUCA, H. F. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80.6: 1689S-1696S.
179. HOLICK, M. F. *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80.6: 1678S-1688S.
180. HOLICK, M. F. *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. The Journal of clinical investigation*, 2006, 116.8: 2062.
181. *History of Vitamin D University of California, Riverside, Vitamin D Workshop.*
182. HOLICK, M. F. *Vitamin D: A millenium perspective. Journal of cellular biochemistry*, 2003, 88.2: 296-307.
183. HOLICK, M. F. *Sunlight "D" ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness. The Lancet*, 2001, 357.9249: 4-6.
184. PROSSER, D. E.; JONES, Glenville. *Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends in biochemical sciences*, 2004, 29.12: 664-673.
185. JAMESON JL, WEETMAN AP. *Tiroid bezi hastalıkları.*In: BRAUNWALD E, FAUCİ S, KASPER DL, HAUSER SL, LONGO DL, JAMESON JL, editors. *Çeviri editörü: SAĞLIKER Y. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (15. Edisyon). İstanbul : Nobel Matbaacılık, 2004.*

186. ENGELSEN, O., et al. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochemistry and photobiology*, 2005, 81.6: 1287-1290.
187. IIDA, K., et al. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995, 92.13: 6112-6116.
188. PORTALE, A. A.; HALLORAN, B. P.; MORRIS JR, R. C. Physiologic regulation of the serum concentration of 1, 25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *Journal of Clinical Investigation*, 1989, 83.5: 1494.
189. DIMITRI, P.; BISHOP, N.. Rickets: new insights into a re-emerging problem. *Current Opinion in Orthopaedics*, 2007, 18.5: 486-493.
190. HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 2007, 357.3: 266-281.
191. LUCAS, R. M.; REPACHOLI, M. H.; MCMICHAEL, A. J. Is the current public health message on UV exposure correct?. *Bulletin of the World Health Organization*, 2006, 84.6: 485-491.
192. GRANT, W. B.; HOLICK, M. F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 2005, 10.2: 94-111.
193. CALVO, M. S., WHITING, S. J. Overview of the proceedings from *Experimental Biology 2004 symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency*. *The Journal of nutrition*, 2005, 135.2: 301-303.
194. BROOKE, O. G., et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BmJ*, 1980, 280.6216: 751-754.
195. AGHAJAFARI, F., et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 2013, 346: f1169.
196. HOLLIS, B. W., WAGNER, C. L. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *The American journal of clinical nutrition*, 2004, 80.6: 1752S-1758S.
197. ÖZKAN, B.; DÖNERAY, H. D. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011, 54: 99-119.
198. MATSUOKA, L. Y., et al. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987, 64.6: 1165-1168.

199. NAGPAL, S.; NA, S.; RATHNACHALAM, R.. *Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocrine reviews*, 2005, 26.5: 662-687.
200. CANTORNA, M. T. *Mechanisms underlying the effect of vitamin D on the immune system. Proceedings of the Nutrition Society*, 2010, 69.03: 286-289.
201. VAN ETTEN, E.; MATHIEU, C.. *Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2005, 97.1: 93-101.
202. MAHON, B. D., et al. *The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. Journal of cellular biochemistry*, 2003, 89.5: 922-932.
203. RIGBY, W. F.; STACY, T.; FANGER, M. W. *Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). Journal of Clinical Investigation*, 1984, 74.4: 1451.
204. BHALLA, A. K., et al. *1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits antigen-induced T cell activation. The Journal of Immunology*, 1984, 133.4: 1748-1754.
205. OVERBERGH, L., et al. *1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). Diabetes*, 2000, 49.8: 1301-1307.
206. WEAVER, C. T., et al. *IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. Annu. Rev. Immunol.*, 2007, 25: 821-852.
207. LIM, W. C.; HANAUER, S. B.; LI, Y. C.. *Mechanisms of disease: vitamin D and inflammatory bowel disease. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 2005, 2.7: 308-315.
208. TANG, J., et al. *Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. The Journal of Immunology*, 2009, 182.8: 4624-4632.
209. LIU, P. T., et al. *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science*, 2006, 311.5768: 1770-1773.
210. PENNA, G.; ADORINI, L. *1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. The Journal of Immunology*, 2000, 164.5: 2405-2411.
211. D'AMBROSIO, D., et al. *Inhibition of IL-12 production by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. Journal of Clinical Investigation*, 1998, 101.1: 252.

212. PROVVEDINI, DIEGO M., et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *The Journal of Immunology*, 1986, 136.8: 2734-2740.
213. PROVVEDINI, D. M., et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*, 1983, 221.4616: 1181-1183.
214. MORA, J. R.; IWATA, M.; VON ANDRIAN, U. H. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8.9: 685-698.
215. WAH, J., et al. Antimicrobial peptides are present in immune and host defense cells of the human respiratory and gastrointestinal tracts. *Cell and tissue research*, 2006, 324.3: 449-456.
216. GORHAM, E. D., et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *American journal of preventive medicine*, 2007, 32.3: 210-216.
217. MOAN, J., et al. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105.2: 668-673.
218. GARLAND, C. F., et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2007, 103.3: 708-711.
219. GIOVANNUCCI, E., et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006, 98.7: 451-459.
220. GARLAND, C. F., et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *American Journal of Public Health*, 2006, 96.2: 252.
221. GIOVANNUCCI, E.; LIU, Y.; WILLETT, W. C. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2006, 15.12: 2467-2472.
222. BIBULD, D. Health disparities and vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 2009, 7.1: 63-76.
223. CHANG, Ellen T., et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, 97.19: 1466-1474.
224. BERWICK, M., et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 2005, 97.3: 195-199.

225. PÁLMER, H. G., et al. *The transcription factor SNAIL represses vitamin D receptor expression and responsiveness in human colon cancer. Nature medicine, 2004, 10.9: 917-919.*
226. BIKLE, D. *Nonclassic actions of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009, 94.1: 26-34.*
227. HOLICK, M. F. *Vitamin D and sunlight: strategies for cancer prevention and other health benefits. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2008, 3.5: 1548-1554.*
228. MORRIS, G. S., et al. *Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. Journal of molecular and cellular cardiology, 1995, 27.6: 1245-1250.*
229. ZITTERMANN, A. *Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Progress in biophysics and molecular biology, 2006, 92.1: 39-48.*
230. LI, Y. C., et al. *1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. The Journal of clinical investigation, 2002, 110.110 (2): 229-238.*
231. MATHIEU, C.; ADORINI, L.. *The coming of age of 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 analogs as immunomodulatory agents. Trends in molecular medicine, 2002, 8.4: 174-179.*
232. SOOY, K., et al. *Calbindin-D28k Controls [Ca²⁺] i and Insulin Release Evidence Obtained From Calbindin-D28k Knockout Mice And β Cell Lines. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274.48: 34343-34349.*
233. GREGORI, S., et al. *A 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes, 2002, 51.5: 1367-1374.*
234. MATHIEU, C., et al. *Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1, 25 dihydroxyvitamin D3. Diabetologia, 1994, 37.6: 552-558.*
235. BREHM, J. M., et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. American journal of respiratory and critical care medicine, 2009, 179.9: 765-771.*
236. BREHM, J. M., et al. *Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2010, 126.1: 52-58. e5.*
237. SEARING, D. A.; LEUNG, D. YM. *Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. Immunology and allergy clinics of North America, 2010, 30.3: 397-409.*

238. GALE, C. R., et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition*, 2008, 62.1: 68-77.
239. MAJAK, P.; RYCHLIK, B.; STELMACH, I. The effect of oral steroids with and without vitamin D3 on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children. *Clinical & Experimental Allergy*, 2009, 39.12: 1830-1841.
240. RAGHUWANSHI, A.; JOSHI, S. S.; CHRISTAKOS, S.. Vitamin D and multiple sclerosis. *Journal of cellular biochemistry*, 2008, 105.2: 338-343.
241. SMOLDERS, J., et al. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2008.
242. BECKLUND, B. R., et al. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.14: 6418-6423.
243. LEE, Y. H., et al. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Molecular biology reports*, 2011, 38.6: 3643-3651.
244. HUANG, C. M., et al. Association of vitamin D receptor gene BsmI polymorphisms in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002, 11.1: 31-34.
245. KRÖGER, H.; PENTTILÄ, I. M.; ALHAVA, E. M. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*, 1993, 22.4: 172-177.
246. MERLINO, L. A., et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, 50.1: 72-77.
247. PATEL, S., et al. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2007, 56.7: 2143-2149.
248. ANDJELKOVIC, Z., et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and experimental rheumatology*, 1999, 17: 453-456.
249. DO, J. E., et al. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behcet's disease. *Rheumatology*, 2008, 47.6: 840-848.
250. CAN, M., et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial functions in Behcet's disease. *Clinical and experimental rheumatology*, 2011, 30.3 Suppl 72: S57-61.

251. LEW, W.; BOWCOCK, A. M.; KRUEGER, J. G. *Psoriasis vulgaris: cutaneous lymphoid tissue supports T-cell activation and 'Type 1' inflammatory gene expression. Trends in Immunology*, 2004, 25.6: 295-305.
252. FOURNIER, C., et al. *In vivo beneficial effects of cyclosporin A and 1, 25-dihydroxyvitamin D 3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. Clinical immunology and immunopathology*, 1990, 54.1: 53-63.
253. CASTELLANOS, J. L.; DÍAZ-GUZMÁN, L.. *Lesions of the oral mucosa: an epidemiological study of 23785 Mexican patients. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2008, 105.1: 79-85.
254. BAHALI, A. G.; KÖKTÜRK, A.; GÜVENÇ, U.. *Rekürren aftöz stomatitli hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri.*
255. SHIP, J. A., et al. *Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)*, 2000, 31.2: 95-112.
256. SHIP, I. I. *Socioeconomic status and recurrent aphthous ulcers. The Journal of the American Dental Association*, 1966, 73.1: 120-123.
257. MCCULLOUGH, M. J.; ABDEL-HAFETH, S.; SCULLY, C.. *Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? Journal of Oral Pathology & Medicine*, 2007, 36.10: 615-620.
258. SAFADI, R. A. *Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health*, 2009, 9.1: 31.
259. ATKIN PA, THORNHILL M.H. *Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. Oral Dis* 2002; 8:173-6.
260. SALONEN, L.; AXÉLL, T.; HELLDÉN, L.. *Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. Journal of Oral Pathology & Medicine*, 1990, 19.4: 170-176.
261. BAZRAFSHANI, M. R., et al. *Recurrent aphthous stomatitis and gene polymorphisms for the inflammatory markers TNF- α , TNF- β and the vitamin D receptor: no association detected. Oral diseases*, 2002, 8.6: 303-307.
262. ADAMS, J. S.; HEWISON, M.. *Update in vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95.2: 471-478.
263. BALTA, I., et al. *Vitamin D levels in patients with Behçet's disease. International journal of rheumatic diseases*, 2014, 17.4: 479-480.
264. KHABBAZI, A., et al. *The status of serum vitamin D in patients with active Behçet's disease compared with controls. International journal of rheumatic diseases*, 2014, 17.4: 430-434.

265. KARATAY, S., et al. Vitamin D status in patients with Behcet's Disease. *Clinics*, 2011, 66.5: 721-723.
266. TIAN, Y., et al. Effect of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on Th17 and Th1 Response in Patients with Behçet's Disease. *Investigative ophthalmology & visual science*, 2012, 53.10: 6434-6441.
267. STAGI, S., et al. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2014, 78.6: 964.
268. TAKCI, Z.. A case-control study: evaluation of Vitamin D metabolism in patients with vitiligo. PhD Thesis. Department of Dermatology, Faculty of Medicine, İstanbul Medeniyet University.
269. KHURRUM, H.; ALGHAMDI, K. M. The Relationship Between the Serum Level of Vitamin D and Vitiligo A Controlled Study on 300 Subjects. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 2015, 1203475415610071.
270. MARZANO, A. V., et al. Vitamin D and skeletal health in autoimmune bullous skin diseases: a case control study. *Orphanet journal of rare diseases*, 2015, 10.1: 1-7.
271. ZAREI, M., et al. Evaluation of Vitamin D Status in Newly Diagnosed Pemphigus Vulgaris Patients. *Iranian Journal of Public Health*, 2014, 43.11: 1544-1549.
272. MORAVVEJ, H.; MOZAFARI, N.; YOUNESPOUR, S. Serum 25-hydroxy vitamin D level in patients with pemphigus and its association with disease severity. *Clinical and experimental dermatology*, 2015.
273. PACHECO-GONZALEZ, R.; GARCIA-MARCOS, P. W.; GARCIA-MARCOS, L. Vitamin D and Atopic Dermatitis. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2015.
274. DI FILIPPO, P., et al. Vitamin D Supplementation Modulates the Immune System and Improves Atopic Dermatitis in Children. *International archives of allergy and immunology*, 2015, 166.2: 91-96.
275. BAEK, J. H., et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *The Journal of pediatrics*, 2014, 165.4: 849-854. e1.
276. WAWRO, N., et al. Serum 25 (OH) D concentrations and atopic diseases at age 10: results from the GINIplus and LISApplus birth cohort studies. *BMC pediatrics*, 2014, 14.1: 286.
277. WOO, Y. R., et al. Vitamin D as a Marker for Disease Severity in Chronic Urticaria and Its Possible Role in Pathogenesis. *Annals of dermatology*, 2015, 27.4: 423-430.

278. TOPAL O., Ilteris, et al. Does replacement of vitamin D reduce the symptom scores and improve quality of life in patients with chronic urticaria?. *Journal of Dermatological Treatment*, 2015, 1-4.
279. MOVAHEDI, M., et al. Vitamin D Deficiency in Chronic Idiopathic Urticaria. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 2014, 14.2: 222-227.
280. YILDIZGÖREN, M. T.; TOGRAL, A. K.. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Dermato-Endocrinology*, 2014, 6.1: e983687.
281. EKİZ, Ö., et al. Vitamin D status in patients with rosacea. *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014, 33.1: 60-62.
282. ŞAHİN, M.; ÇELİKLER, A. Sistemik Lupus Eritematozus. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2015, 11.2: 70-74.
283. SCHOINDRE, Y., et al. Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus science & medicine*, 2014, 1.1: e000027.
284. SOUZA, V. A. de, et al. Association of hypovitaminosis D with Systemic Lupus Erythematosus and inflammation. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 2014, 36.4: 430-436.

8. EKLER

Ek 1. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda D vitamini düzeylerinin hastalık üzerine etkisinin değerlendirilmesine dair anket formu

ADI- SOYADI:

DOSYA NO:

TARİH:

CİNSİYETİ:

TC:

YAŞI:

TEL:

ADRES:

MESLEK:

ÖĞRENİM DURUMU:

BİLİNEN HERHANGİ BİR HASTALIK ÖYKÜSÜ:

HİPER TANSİYON:

DİABETES MELLİTUS:

GUATR:

KORONER ARTER HASTALIĞI:

HİPERLİPİDEMİ:

DİĞER:

BEHÇET HASTALIĞI BULGULARI VAR MI:

PATERJİ POZİTİFLİĞİ:

GENİTAL ÜLSER ÖYKÜSÜ:

ERİTEMA NODOSUM BENZERİ LEZYONLAR :

ÜVEİT ÖYKÜSÜ:

AKNEİFORM ERUPSIYONLAR :

EKLEM AĞRISI:

AİLEDE RAS / BEHÇET HASTALIĞI ÖYKÜSÜ:

KULLANILAN HERHANGİ BİR İLAÇ VAR MI:

ANTİOKSİDAN KULLANIMI VAR MI:

DERİ TİPİ:

GÜNDE NE KADAR GÜNEŞ MARUZİYETİ VAR:

< 10 DK

10-20 DK ARASI

20-30 DK ARASI

> 30 DK

GÜNEŞ KORUYUCU KULLANIMI VAR MI:

SİGARA KULLANIMI:

VAR

YOK

ALKOL KULLANIMI:

BAŞKA BİR DERİ HASTALIĞI VAR MI:

HASTALIK SÜRESİ (AY-YIL) :

HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

AFT LOKALİZASYONU – SAYISI:

AFT SIKLIĞI:

BOY: KİLO: BMI:

LABORATUVAR:

Ca:

P:

ALP:

PTH:

25-OH D3:

Vitamin B 12:

Folik asit:

Ferritin:

TSH:

Bun:

Kreatinin:

AST:

ALT:

CRP:

Sedimentasyon:

Hemogram:

Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU:

Sizden ‘‘ Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda D Vitamini Seviyeleri ‘‘ başlıklı bir araştırmaya katılmanızı istiyoruz.

Bu çalışmanın amacı D vitamini düzeyleri ile ağızda tekrarlayan aft arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

Araştırmada size herhangi bir tedavi verilmeyecektir. Çalışmaya gönüllü olarak, ağızda tekrarlayan aft şikayeti olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilecektir.

Araştırmadan beklenen yararlar ağız içerisinde tekrarlayan aft şikayeti olan hastaların takibinde D vitamini seviyelerinin tespit edilmesidir.

Sizin aınızdán çalışmanın faydası ağız içerisinde tekrarlayan aft şikayetine sebep olabilecek bir takım madde eksiklikleri açısından, kan kalsiyum metabolizmasında yer alan bir takım maddeler açısından taramadan geçmiş olmanızdır. Size araştırma nedeniyle uygulanabilecek alternatif yöntemler veya tedavi şeması yoktur.

Araştırmaya katılmanız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya ve yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan ekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilirler ancak bu bilgiler gizli tutulur, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla, siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olur.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulur, kamuoyuna açıklanamaz; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalır.

Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanla bilgilendirilir.

Araştırma hakkında haklarınız ile ilgili veya araştırmayla ilgili herhangi bir durum hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişi ve araştırmacı Dr. Tuğba Karakaş ‘dır. Araştırmaya katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/ veya nedenler araştırmayı tamamlamamanızdır. Araştırmaya devam etmeniz için öngörülen süre 1 gündür. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 100’ dür.

Çalışmada sizden rutin kan tetkiklere ek olarak sadece kanda D vitamini bakılacaktır.

KATILIMCININ BEYANI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilmeğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün ve Yasal Temsilcisinin Adı/ Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Araştırmacının Adı / Soyadı / İmza

Doç.Dr.Perihan ÖZTÜRK

KSÜ TIP FAK. DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI A.D

ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Adana'nın Karataş ilçesinde doğdum. İlköğrenimimi Adana'da, orta öğrenimimi Tarsus'ta tamamladıktan sonra Tarsus Abdul Kerim Bengi Anadolu Lisesi'nden mezun oldum. 2003 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2009 yılında Tıp Fakültesi eğitimimi tamamladım. Aralık 2010 Tıpta uzmanlık sınavında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlığını kazandım. Mart 2011' de uzmalık eğitimine başladım. Evliyim. Yabancı dilim İngilizcedir.