AYŞE DUYGU OFLUOĞLU

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2009

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya (sol yandaki gibi) olacak .

↓

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ; Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ (MTHFR) GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

AYŞE DUYGU OFLUOĞLU

DANIŞMAN
PROF. DR. HAKKI TANYERİ

AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI

İSTANBUL-2009

TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Yüksek lisans / Doktora. Tezi olarak kabul edilmiştir.

/ /

Prof.Dr.Emine Kökoğlu
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)
Anabilim Dalı : Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D
Tez Sahibi : Ayşe Duygu OFLUOĞLU
Tez Başlığı : Rekürrent Aftöz Stomatit Hastalarında Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizminin Araştırılması
Sınav Yeri :
Sınav Tarihi :

Tez Sınav Jürisi

1."Ünvanı Adı Soyadı" , Xxxxx Üniv., Xxxxx Fak./Yük.Ok./Enst., Xxxxx ABD. "Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi olanlar isimden sonra parantez içinde belirtilecek"

2."Ünvanı Adı Soyadı" , Xxxxx Üniv., Xxxxx Fak./Yük.Ok./Enst., Xxxxx ABD. "Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi olanlar isimden sonra parantez içinde belirtilecek"

3."Ünvanı Adı Soyadı" , Xxxxx Üniv., Xxxxx Fak./Yük.Ok./Enst., Xxxxx ABD. "Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi olanlar isimden sonra parantez içinde belirtilecek"

4."Ünvanı Adı Soyadı" , Xxxxx Üniv., Xxxxx Fak./Yük.Ok./Enst., Xxxxx ABD. "Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi olanlar isimden sonra parantez içinde belirtilecek"

5."Ünvanı Adı Soyadı" , Xxxxx Üniv., Xxxxx Fak./Yük.Ok./Enst., Xxxxx ABD. "Tez Danışmanı/Tez İzleme Komitesi Üyesi olanlar isimden sonra parantez içinde belirtilecek"

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşe Duygu OFLUOĞLU

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizler için daima yol gösterici olan, Bilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Sayın Prof. Dr Hakkı Tanyeri'ye,

Çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimleri ile yol gösterici olan, tüm laboratuar olanaklarından yararlanma imkanı sağlayan, İ.Ü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr Turgay İsbir'e ve tez danışman yardımcım Sayın Doç. Dr. Ümit Zeybek başta olmak üzere tüm İ.Ü Moleküler Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına,

Tezimin laboratuar incelemelerini yapan, İ.Ü Moleküler Tıp Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Sayın Msc.Özlem Küçükhüseyin, Msc.Canan Cacına ve Msc.Yemliha Yıldız'a

Doktora eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Meral Ünür, ve Sayın Prof. Dr. Gülsüm Ak'a

Doktora tezimin istatistiksel incelemelerini büyük bir özveriyle yaparak, değerli yardımlarını esirgemeyen Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğretim üyelerinden Sayın Doç.Dr.Gonca Mumcu'ya

Beni özveriyle yetiştirip bugünlere getiren, desteklerini ve sonsuz sevgilerini daima yanımda hissettiğim canım aileme,

Doktora eğitimim boyunca bana daima destek olan, huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan, sonsuz sevgisi, güveni ve anlayışıyla her zaman yanımda olan sevgili eşim Op. Dr. Ender Ofluoğlu'na

Gönülden saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 753

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI ..... İİ
BEYAN ..... İİİ
İTHAF ..... İV
TEŞEKKÜR V
İÇİNDEKİLER ..... Vİ
TABLOLAR LİSTESİ ..... İX
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ ..... Xİİ
ÖZET ..... Xİİİ
ABSTRACT ..... XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Rekürrent Aftöz Stomatit 4
2.1.1. Klinik Özellikler 4
2.1.1.1. Minör Aftöz Ülserler 4
2.1.1.2. Major Aftöz Ülserler 5
2.1.1.3. Herpetiform Ülserler 5
2.1.2. Epidemioloji 5
2.1.3. İmmunopatogenez 7
2.1.4. Histopatoloji 11
2.1.5. Etyoloji 11
2.1.5.1. Genetik Faktörler 11
2.1.5.2. Travma ve Lokal Faktörler 12
2.1.5.3. Hormonal Değişiklikler 13
2.1.5.4. Besin Alerjisi 14
2.1.5.5. Hematolojik Bozukluklar 14
2.1.5.6. Stres 16
2.1.5.7. Tütün Kullanımı 17
2.1.5.8. İnfeksiyöz Faktörler 17
2.1.6. Rekürrent Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Önemli Sistemik Hastalıklar 19

2.1.6.1. Behçet Hastalığı 19
2.1.6.2. Çölyak Hastalığı 20
2.1.6.3. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu 20
2.1.6.4. PFAPA Sendromu (Periodic Fever Aphthae Pharyngitis And Adenitis) 21
2.1.6.5. Crohn Hastalığı 22
2.1.6.6. Magic Sendromu 22
2.1.6.7. Sweet Sendromu 23
2.1.6.8. Siklik Nötropeni 23
2.1.6.9. Reiter Sendromu 23
2.1.7. Teşhis 24
2.1.8. Tedavi 24
2.1.8.1. Lokal Tedaviler 25
2.1.8.2. Sistemik Tedaviler 28
2.2. Folik Asit 32
2.2.1. Folat Eksikliği 34
2.2.2. Patolojik Durumlarda Folat Düzeylerinde Meydana Gelen Değişiklikler 36
2.2.3. Rekürrent Aftöz Stomatit Hastalarında Folat Düzeyleri 37
2.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Polimorfizmi 38
2.3.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Enziminin Yapısı ve Görevi 38
2.3.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geninin Yapısı ve Özellikleri 39
2.3.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Gen Polimorfizmi 40
2.3.4. MTHFR C677T Gen Polimorfizmi ve Serum Folat Düzeyleri 41
2.3.5. MTHFR C677T Gen Polimorfizminin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM 48
3.1. Hasta Seçimi 48
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 48
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 48
3.2. Çalışma Protokolü 49
3.3. Yöntem 49
3.3.1. Anamnez ve Klinik Değerlendirmeler 49
3.3.2. Hematolojik İncelemeler 50
3.3.3. Genetik İncelemeler 51
3.3.3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 51

3.3.3.2. Kullanılan Primerler 51
3.3.3.3. Kullanılan Cihazlar 51
3.3.3.4. Kullanılan Çözeltiler 52
3.3.3.5. DNA incelemesi 53
3.3.3.6. PCR ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz 677 Gen Polimorfizmlerinin Saptanması 54
3.3.4. İstatistiksel Analiz 58
4. BULGULAR 59
5. TARTIŞMA 78
KAYNAKLAR 94
FORMLAR 119
ETİK KURUL KARARI 122
ÖZGEÇMİŞ 123

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 3-1: Ülser Şiddet Skoru 50

Tablo 3-2: PCR reaksiyonu için kullanılan kimyasal maddelerin miktarları 55

Tablo 3-3: PCR termal profil şartlarının gösterilmesi 56

Tablo 3-4: Hinf 1 enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları 57

Tablo 4-1: RAS hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı 59

Tablo 4-2: RAS hastaları ve kontrol grubunun meslek grupları 60

Tablo 4-3: RAS hastaları ve kontrol grubunun sistemik hastalıkları 60

Tablo 4-4: RAS hastalarının ve kontrol grubunun sigara kullanım alışkanlıkları 61

Tablo 4-5: RAS hastalarının ve kontrol grubunun alkol kullanma alışkanlıkları 61

Tablo 4-6: RAS hastalarında lezyonların ortalama iyileşme süreleri 62

Tablo 4-7: RAS hastalarının tedavi amacıyla kullandıkları ilaçlar 62

Tablo 4-8: RAS grubu ve kontrol grubunun ailede RAS öyküsü 63

Tablo 4-9: RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız bakım alışkanlıkları 63

Tablo 4-10: RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız sağlığı değerlendirmeleri 64

Tablo 4-11: RAS hastalarının ortalama USS değerleri 64

Tablo 4-12: RAS hastaları ve kontrol grubunun hemoglobin değerleri 64

Tablo 4-13: RAS hastaları ve kontrol grubunun hematokrit değerleri 65

Tablo 4-14: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum demir değerleri 65

Tablo 4-15: RAS hastaları ve kontrol grubunun TDBK değerleri 66

Tablo 4-16: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum ferritin değerleri 66

Tablo 4-17: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum folik asit değerleri 66

Tablo 4-18: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum vit B12 değerleri 67

Tablo 4-19: Hasta ve kontrol grubu bireylerine ait MTHFR 677 genotip ve allel sıklıklarının cinsiyete göre dağılımları 68

Tablo 4-20: Genotip dağılımlarına göre RAS grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları 68

Tablo 4-21: RAS ve kontrol gruplarının sigara kullanma alışkanlıklarına göre genotip dağılımları 69

Tablo 4-22: Genotip dağılımlarına göre RAS hastalığının ortalama süreleri 69
Tablo 4-23: RAS ve kontrol gruplarının genotip ve allel dağılımlarına göre ailede RAS öyküsü 70
Tablo 4-24: RAS grubunun genotip dağılımına göre USS değerleri 71
Tablo 4-25: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre hemoglobin değerleri 71
Tablo 4-26: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre hematokrit değerleri 72
Tablo 4-27: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum demir değerleri 73
Tablo 4-28: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre TDBK değerleri 74
Tablo 4-29: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum ferritin değerleri 75
Tablo 4-30: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum folat değerleri 76
Tablo 4-31: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum vit B12 değerleri 77

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Folatın kimyasal yapısı 32

Şekil 2-2: Folatın tetrahidrofolata indirgenmesi 33

Şekil 2-3: MTHFR enziminin folat döngüsündeki rolü 39

Şekil 3-1: Hinf 1 enzim kesim sonrası oluşan DNA parçalarının %2 agaroz jelde çıkan bant şeklinin görüntüsü 58

Şekil 4-1: MTHFR 677 genotiplerine ait agaroz jel görüntüsü 67

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADCC	:Antikora bağımlı hücresel sitotoksik aktivite
BH	:Behçet hastalığı
CMV	:Sitomegalovirüs
DADPS	:Diaminodifenilsülfon
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EDTA	:Etilen diamino tetra asetat
HHV	:Herpes hominis virüs
HLA	:Human lökosit antijen
Hsp	:Heat shock protein (Isı şok proteini)
HSV	:Herpes simpleks virüsü
KVH	:Kardiovasküler hastalık
MH	:Mast hücresi
MHC	:Major histokompatibilite kompleks
MMP	:Matriks metaloproteinaz
MTHFR	:Metilentetrahidrofolat redüktaz
NK	:Natural killer
NTD	:Nöral tüp defekti
PABA	:Para aminobenzoik asit
PCR	:Polimeraz zincir reaksiyonu
PFAPA	:Periodic Fever Aphthae Pharyngitis and Adenitis
RAS	:Rekürrent aftöz stomatit
RAU	:Rekürrent aftöz ülser
SDS	:Sodyum dodesil sülfat
SLS	:Sodyum lauril sülfat
TDBK	:Total demir bağlama kapasitesi
THF	:Tetrahidrofolat
TNF-α	:Tümör nekrozis faktör alfa
USS	:Ülser şiddet skoru
VAS	:Visual analog scale (Görsel ağrı skalası)
VZV	:Varisellazoster virüsü

ÖZET

OFLUOĞLU AD. (2009). Rekürrent Aftöz Stomatit Hastalarında Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizminin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Rekürrent aftöz stomatit (RAS), populasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen, ağrı ve tekrarlayan ülserler ile karakterize kronik inflamatuar bir oral mukoza hastalığıdır. RAS'ın etyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle birlikte, bugüne kadar yapılan pek çok çalışma demir, ferritin, folat ve vitamin B12 eksikliklerinin RAS oluşumunda etkili olduklarını göstermiştir. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat ve 1-karbon metabolizmasında önemli rolü olan bir enzimdir. Bu enzim 5,10 metilentetrahidrofolat'ın, folatın dolaşımdaki formu olan, DNA sentezinde tamirinde ve metilasyonunda oldukça önemli rolü olan 5 metiltetrahidrofolat'a biyolojik olarak geri dönüşümsüz redükte edilmesini sağlar. MTHFR geninin 677 (C677T) nükleotidinde bir germ-line mutasyon tespit edilmiştir ve bu mutasyon, enzimin spesifik aktivitesini ve dolaşımdaki folat seviyesini azaltır. Birçok araştırmacı TT genotipe sahip bireylerin plazma folat konsantrasyonlarının diğer genotiplere (CC veya CT) oranla belirgin olarak daha düşük olduğunu bildirmiştir. Tez çalışmamızda RAS hastalarında MTHFR C677T gen polimorfizminin serum folat düzeylerine etkisi ve RAS ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamıza 90 RAS ve 87 kontrol hastası katılmış, bu hastaların tam kan sayımları serum demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, folik asit ve vitamin B12 değerleri ölçülmüştür. Serum demir, TDBK, ferritin, vitamin B12 ve hematokrit değerleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. RAS hastalarının %17,8'inde kontrol grubunun %8'inde folik asit değerleri düşük bulunurken RAS hastalarının %11,1'inde kontrol grubunun ise %3,4'ünde hemoglobin değerleri düşük bulunmuştur. MTHFR gen dağılımı, polimeraz zincir reaksiyonu restriksiyon uzunluk tekniği kullanılarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımı açısından bir fark görülmemiştir. Mutant T allel sıklığı RAS grubunda %48,9 kontrol grubunda %43,6 olarak tespit edilmiştir. MTHFR homozigot mutasyonu (TT) oranı RAS hastalarında %10, kontrol hastalarında %9,1 olarak bulunmuştur. Serum folik asit seviyeleri TT genotipli RAS hastalarında, TT genotipli kontrol hastalarına göre daha düşük bulunmuştur.

Sonuç olarak, bütün RAS hastalarında tam kan sayımı, serum demir, TDBK, ferritin, folik asit ve vitamin B12 değerlerini içeren hematolojik tetkiklerin rutin olarak yapılması gerektiğine inanıyoruz. MTHFR 677 TT genotip varlığına eşlik eden düşük serum folik asit değerlerinin RAS oluşumu açısından bir risk faktörü olabileceğini ancak kesin sonuçlara varılabilmesi için daha geniş hasta gruplarının incelendiği kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR), Aftöz Stomatit, Polimorfizm, Serum Folat Seviyesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 753

ABSTRACT

Ofluoğlu AD. (2009) Research of Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism in Recurrent Aphthous Stomatitis Patients. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery and Medicine. Doctorate Thesis. Istanbul.

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa characterized by pain and recurrent ulcers affecting approximately 20% of the population. Although the etiological factors are still not known, previous studies have demonstrated deficiencies of iron, ferritin, folate and vitamin B12 may lead to RAS. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is an enzyme, which has an important role in folate and 1-carbon metabolism. This enzyme biologically reduces 5, 10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyltetrahydrofolate which is the active form of the folate in the blood circulation and has important roles in DNA synthesis, repair and methylation. A germ-line mutation has been discovered in the 677 nucleotide (C677T) of the MTHFR gene. This mutation decreases the specific activity of the enzyme and the folate level in the blood circulation. Many authors have reported patients with TT genotype having lower concentrations of plasma folate compared to other genotypes. In this study, we aimed to evaluate the impact of MTHFR C677T gene polymorphism on serum folate levels in RAS patients and the relationship of this polymorphism with RAS.

Ninety patient with RAS and 87 control subjects were included in this study. Complete blood count and levels of serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritine, folic acid and vitamin B12 were investigated. Levels of serum iron, TIBC, ferritine, vitamin B12 and hematocrit were similar in RAS and control group. Low levels of serum folic acid occured in 17,8% of RAS patients and 8% of control subjects while hemoglobin levels were low in 11,1% of RAS patients and 3,4% of control subjects. The distribution of MTHFR gene polymorphisms were determined by polymerase chain reaction, restriction length poylmorphism techniques. No difference were observed in the distribution of MTHFR genotypes and allele frequencies in the cases versus controls. The frequency of mutant allele (T) was 48,9% in RAS patients and 43,6% in controls. The homozygous mutation (TT) in the MTHFR gene was identified in 10% of RAS patients an 9,1% of controls. Serum folic acid levels were significantly lower in the TT genotype in RAS patients versus TT genotype control subjects.

In conclusion, routine hematologic screening including complete blood count serum levels of serum iron, ferritine, folic acid and vitamin B12 and total iron binding capacity should be undertaken in all patients with RAS. Lower serum folic acid levels with MTHFR 677 TT genotype could be a possible risk factor for RAS. But we need further investigations including higher numbers of patients to obtain more accurate results.

Key Words: Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), Aphthous Stomatitis, Polymorphism, Serum Folate Levels.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 753

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürrent aftöz stomatit (RAS) tekrarlayan, ortası nekroze üzeri gri-beyaz psödomembranla kaplı, kenarları keskin sınırlı ve kabarık, nekroz sınırının çevresi parlak eritematöz bir halka ile çevrili, yuvarlak veya oval, bir veya birden fazla sayıda, küçük ağrılı ülserler ile karakterize sık görülen bir hastalıktır (Miller ve ark. 1977(b), Jurge ve ark. 2006). Nükslerle seyreden kronik hastalığın ilk geçerli klinik tanımlaması 1888 yılında Von Mikulicz ve Kummel tarafından yapılmıştır (Fitzpatrick ve ark. 1987, Rogers 1977).

RAS, minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkabilir (Stanley 1972, Tanyeri 2000 pp 15-35). Minör aftöz ülserler, hastalığın en sık görülen klinik formu olup tüm aftların yaklaşık %80'ini oluşturur ve çocukluk veya ergenlik döneminde başlar (Field ve ark. 1992, Porter ve ark. 1998, Tanyeri 2000 pp. 15-35, Scully ve ark. 2003). Major aftöz ülserler, hastalığın nadir görülen şiddetli bir formu olup "periadenitis mukoza nekrotika rekürrens" veya "Sutton hastalığı" olarak da adlandırılır ve tüm aftların yaklaşık %10'unu oluşturur (Rennie ve ark. 1985). Herpetiform ülserler, tüm oral mukozaya yayılmış, 2-3 mm çapında, sayıları 100'e ulaşabilen ağrılı küçük aftlar ile karakterizedir (Scully ve ark. 1989, Lehner 1977, Porter ve ark. 1991).

RAS tüm dünya çapında oldukça sık görülen bir hastalıktır. İnsidansı genel olarak %20 olarak kabul edilmekle birlikte, üzerinde çalışılan populasyonun demografik özelliklerine göre bu oranın %5-60 arasında değiştiği bildirilmiştir (Brody ve ark. 1969, Miller ve ark. 1977(a), Fitzpatrick ve ark. 1987, Scully ve ark. 1989). RAS etyolojisinde genetik faktörler, travma, hormonal değişiklikler, besin alerjisi, gluten enteropatisi, hematolojik faktörler, emosyonel stres, tütün kullanımı ve infeksiyöz faktörler üzerinde durulmakla birlikte henüz hastalığın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır (Tanyeri 2000 pp 15-35, Tüzün ve ark. 2000).

RAS etyolojisi üzerinde durulan önemli faktörlerden biri, serum vitamin B12 (vit B12), folik asit ve demir eksikliğidir. RAS hastalarında serum vit B12, folik asit ve demir değerlerinde azalmalar olduğu ve hastaların replasman tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördükleri bildirilmiş, RAS hastalarında demir, folik asit ve vit B12 değerlerinin rutin olarak kontrol edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Wray ve ark. 1975,

Tyldesley 1983, Porter ve ark. 1988, Balevi 1995, Öztürk ve ark. 1992, Thongprasom ve ark. 2002).

RAS'ın etyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, hastalığın halen daha kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç, ağrı şikayetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır (Casiglia 2002).

Folik asit (folat) pteridin halkası, para aminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asitten oluşan, pteroilglutamik asit yapısında, suda çözünen bir vitamindir. Folik asit ve türevleri, başta pürin ve primidin bazlarının biyosentezi olmak üzere glisin, serin, homosistein ve metionin aminoasitlerinin metabolizması gibi önemli biyokimyasal olaylarda rol almaktadır. Bu nedenle de hematopoetik dokular, gastrointestinal kanal mukozası ve embriyonun gelişimi gibi deoksiribonükleik asit (DNA) yapım ve yıkımının hızlı olduğu dokularda folat esansiyel bir maddedir (Clarok ve ark. 1988). Folat, metilasyon reaksiyonları ve DNA sentezi için gerekli bir kofaktör olup, eksikliğinde hematolojik anormalliklerden, aftöz stomatitis veya glossitise kadar uzanan çeşitli klinik semptomlara neden olmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, tek başına veya serum vit B12 ve demir eksikliği ile birlikte görülen folat eksikliğinin, RAS etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Wray ve ark. 1975, Thongprasom ve ark. 2002).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir, 656 aminoasitten oluşur ve homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) geri dönüşümsüz olarak, folatın dönüşümdeki primer formu olan, 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür (Homberger ve ark. 2000). 5-metil THF, DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. MTHFR geninde meydana gelen C677T gen polimorfizmi, enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF (folatın dolaşımdaki aktif formu) düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (Homberger ve ark. 2000, Rozen 1998, Peng ve ark. 2001).

C677T polimorfizmi, MTHFR proteininin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in → T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon genin ürünü olan proteinin

226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur. Bunun sonucu MTHFR enziminin aktivitesi azalır (Demuth ve ark. 1998, Schneider ve ark. 1998, Sell ve ark. 1999). MTHFR'nin C677T polimorfizminde CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (Stern ve ark. 2000, Molloy ve ark. 1997).

MTHFR C677T genotipi ile plazma veya serum folat konsantrasyonları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Homozigot T alleli, plazma ve eritrosit folat seviyelerinin düşmesine, homosistein seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (Ma ve ark. 1996, Nelen ve ark. 1998, Schwartz ve ark. 1997). MTHFR C677T polimorfizminin, kardiyovasküler hastalıklar, nöral tüp defektleri, strok, Down sendromu, meme ve endometriyal kanser gibi hastalıklarda bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalarda MTHFR 677TT genotipli hastalarda akut lösemi, kolorektal ve akciğer kanserlerine yakalanma riskinin azaldığı, endometrial kanserlere yakalanma riskinin arttığı ileri sürülmüştür (Födinger ve ark. 2000).

Çalışmamızda, MTHFR C677T gen polimorfizminin, RAS hastalarının serum folat düzeyleri üzerindeki etkilerinin ve RAS ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rekürrent Aftöz Stomatit

Rekürrent aftöz stomatit, tekrarlayan, ortası nekroze üzeri gri-beyaz psödomembranla kaplı, kenarları keskin sınırlı ve kabarık, nekroz sınırının çevresi parlak eritematöz bir halka ile çevrili, yuvarlak veya oval, bir veya birden fazla sayıda, küçük, ağrılı ülserler ile karakterize sık görülen bir hastalıktır (Miller ve ark. 1977(b), Jurge ve ark. 2006).

2.1.1. Klinik Özellikler

"Aphthous" terimi ilk olarak Hipokrat tarafından M.Ö 470-360 yıllarında, ağızda meydana gelen hastalıkları tanımlamak için kullanılmıştır (Ship, 1996). Genel olarak "aphthae" kelimesi, tanımlanamayan ülserleri ifade etmektedir. Nükslerle seyreden kronik hastalığın ilk geçerli klinik tanımlaması 1888 yılında Von Mikulicz ve Kummel tarafından yapılmıştır (Fitzpatrick ve ark. 1987, Rogers 1977). "Aftöz stomatit" terimi, "aftöz ülser" terimi ile aynı anlamda kullanılmakla birlikte, son yıllarda daha çok aftöz stomatit terimi tercih edilmektedir (Shulman 2005).

RAS minör aftöz ülserler, major aftöz ülserler ve herpetiform ülserler olmak üzere üç farklı formda ortaya çıkabilir (Stanley 1972, Tanyeri 2000 pp 15-35).

2.1.1.1. Minör Aftöz Ülserler

Minör aftöz ülserler, hastalığın en sık görülen klinik formu olup tüm aftların yaklaşık %80'ini oluşturur ve çocukluk veya ergenlik döneminde başlar (Field ve ark. 1992). 10 mm'den küçük, düzgün kenarlı, yuvarlak veya oval, üzeri gri-beyaz psödomembran ile kaplı, ağrılı yüzeyel ülserasyonlar şeklinde görülür. Oral mukozada en sık, labial ve bukkal mukoza, dil kenarları, bukkal ve lingual sulkuslar, yumuşak damak ve ağız tabanı gibi nonkeratinize mukozada lokalize olur. Dişeti, damak ve dilin dorsal yüzeyi gibi keratinize mukozalarda oldukça nadir görülür. Ülserasyonun prodromal dönemi değişkendir ancak bu dönemde genellikle yanma veya karıncalanma şeklinde bir his olduğu tarif edilir. Minör aftlar, tek bir tane olabileceği gibi sayıları beşi bulabilir. 10-14 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşirler ve farklı sıklıklarda yeniden ortaya çıkarlar (Porter ve ark. 1998, Tanyeri 2000 pp 15-35, Scully ve ark. 2002, Scully ve ark. 2003).

2.1.1.2. Major Aftöz Ülserler

Major aftöz ülserler, hastalığın nadir görülen şiddetli bir formu olup "periadenitis mukoza nekrotika rekürrens" veya "Sutton hastalığı" olarak da adlandırılır ve tüm aftların yaklaşık %10'unu oluşturur (Rennie ve ark. 1985). Görünüş olarak minör afta benzer ancak çapı 10 mm'den büyüktür. Bir veya daha fazla sayıda olabilir, şiddetli ağrı, ateş, yutkunma güçlüğü ve halsizlik yapar. En sık dudaklarda, yumuşak damakta ve farinkste yerleşim gösterir. Altı hafta veya daha uzun süre devam edip, skar bırakarak iyileşen major aftlar, genellikle puberte sonrasında ortaya çıkar (Scully ve ark. 1989).

2.1.1.3. Herpetiform Ülserler

Herpetiform ülserler, hastalığın en nadir görülen klinik formu olup ilk kez Cooke tarafından 1960 yılında tanımlanmıştır (Cooke 1960). Bu isim herpetiform ülserlerin klinik görünümünün, primer herpes simpleks lezyonlarına benzemesi nedeniyle verilmiş olup ülserasyonlardan herpes simpleks virüsü izole edilememiştir (MacPhail ve ark. 1991). Herpetiform ülserler veziküler lezyonları takiben değil, direkt ülser şeklinde ortaya çıkar. Bu form, tüm oral mukozaya yayılmış, 2-3 mm çapında, sayıları 100'e ulaşabilen ağrılı küçük aftlar ile karakterizedir ve birleşerek düzensiz büyük ülserler oluşturma eğilimindedir. 7-10 gün içerisinde skar bırakmadan iyileşen herpetiform ülserler genellikle kadınlarda ve daha çok ileri yaşlarda görülür (Scully ve ark. 1989, Lehner 1977, Porter ve ark. 1991).

Aftöz lezyonların sınıflandırması, ülserlerin şiddetine ve sistemik bir hastalık ile ilişkili olup olmamasına göre de yapılabilir. Ülserlerin rekürrensi düşükse, sistemik bir hastalık ile ilişkisi yoksa ve yılda sadece 2-4 kez meydana geliyorsa *basit aftozis*, rekürrent oral ülserler mevcutsa, eski ülserler iyileşmeden yenileri oluşuyorsa veya bir sistemik hastalık ile ilişkili ise *kompleks aftozis* olarak tanımlanabilmektedir (Letsinger ve ark. 2005, Rogers 2003, McCarty ve ark. 2003).

2.1.2. Epidemioloji

RAS tüm dünya çapında oldukça sık görülen bir hastalıktır. İnsidansı genel olarak %20 olarak kabul edilmekle birlikte, değişik araştırmalarda üzerinde çalışılan populasyonun demografik özelliklerine göre bu oranın %5-60 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ülserler ilk olarak çocukluk veya ergenlik döneminde başlar, lezyonların

%67-86'sı 30 yaşın altında ortaya çıkar. Batı toplumlarında aft prevalansı daha yüksek olup, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yüksek kişilerde, kadınlarda ve sınav dönemlerindeki öğrenciler gibi aşırı stresli bireylerde, hastalığa daha sık rastlanır (Brody ve ark. 1969, Miller ve ark. 1977(b), Fitzpatrick ve ark. 1987, Scully ve ark. 1989).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada en yüksek insidans, kadın hemşirelik okulu öğrencilerinde (%60), erkek diş hekimliği öğrencilerinde (%56) ve normal okul öğrencilerinde (%55) tespit edilirken, en düşük insidansın erkek hastalarda (%5) olduğu görülmüştür (Ship 1972). Danimarkalı diş hekimliği öğrencilerinin %56'sının, Tayland'daki dental hastaların %46,7'sinin RAS hikayesi olduğu bildirilmiştir (Donatsky 1973, Pongissawaranun ve ark. 1991).

Farklı populasyonlardaki erişkinler üzerinde yapılan araştırmalarda, RAS insidansının İsveç'te %2 (Axell ve ark. 1985(b)), İspanya'da %1,9 (Garcia-Pola Vallejo ve ark. 2002), Malezya'da %0,5 (Zain 2000), Kuveytli bedevilerde %5, Malezya'da yaşayan Hintlilerde ise %0,1 olduğu gösterilmiştir (Fahmy 1976, Zain 2000). Meksika'da 7297 diş hekimliği fakültesi öğrencisi üzerinde 7,5 yıl süren bir araştırmada, RAS prevalansı kadınlarda %0,42 erkeklerde %0,51 olarak bulunmuştur (Díaz-Guzmán ve ark. 1991).

RAS hem yetişkinlerde hem de çocuklarda, daha çok bayanları etkilemektedir (Ship 1972, Fahmy 1976, Axell ve ark. 1985(b), Pongissawaranun ve ark. 1991, Donatsky 1973, Field ve ark. 1992). Ayrıca beyaz ırkta, zencilere göre üç kat daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (Field ve ark. 1992, Kleinman ve ark. 1994). ABD'de yapılan bir araştırmada çocukların %1'inde rekürrent oral ülserlerin olduğu, %35-40'ının RAS-benzeri hastalık hikayesi olduğu ve yaşın ilerlemesi ile RAS sıklığının arttığı bildirilmiştir (Kleinman ve ark. 1994). Bununla birlikte Tayland'da 70 yaş üstü dental hastalarda RAS oranı sadece %0,7 olarak bulunmuştur (Jainkittivong ve ark. 2002).

Türkiye'de RAS prevalansına yönelik yapılan çalışmalarda Acar ve ark. Çukurova bölgesinde aft sıklığının %0,21 olduğunu belirtirken, Tüzün ve ark. Karadeniz bölgesinde yaptıkları çalışmada 10 yaş ve üzeri populasyondaki aft prevalansının %9 olduğunu bulmuşlardır (Acar ve ark. 1991, Tüzün ve ark. 1986). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, 900 üniversite öğrencisinde aft görülme sıklığının bölgelere göre dağılımı araştırılmış, en yüksek oran Marmara, İç Anadolu ve

Doğu Anadolu bölgesinde, en düşük oran ise Karadeniz bölgesinde bulunmuştur (Yücel ve ark. 1995).

2.1.3. İmmunopatogenez

Rekürrent aftöz ülserlerde, mikroskobik olarak mononüklear (lenfositik) hücreler epiteli infiltre eder ve ödem oluşur. Bu preülseratif dönemi, yoğun bir mononüklear hücre infiltrasyonu ile birlikte lokalize vasküliti gösteren, reaktif eritematöz bir halka tarafından çevrelenmiş, keratinosit vakuolizasyonu nedeniyle oluşan, lokalize papüler bir şişlik ve artan ağrı izler. Bu ağrılı papül daha sonra ülsere olur ve üzerini plazma hücreleri, lenfositler ve nötrofiller tarafından infiltre edilmiş fibröz bir membran kaplar. İlerleyen dönemde epitel hücrelerinin rejenerasyonu ve ülserin üzerini kaplaması ile birlikte iyileşme gerçekleşir (Jurge ve ark. 2006).

İmmunopatogenezinde, hücre-kaynaklı immun yanıt mekanizması ve diğer lökositler (makrofajlar ve mast hücreleri) tarafından üretilen tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) ve T-hücreleri de yer alır. Major inflamatuar mediatör olan TNF-α sitokini, nötrofiller üzerindeki kemotaktik etkisi ve endotel hücre adezyonu üzerindeki etkileri ile inflamasyon sürecinin başlamasına neden olur. (Natah ve ark. 2000, Sampaio ve ark. 1991).

RAS hastalarının lezyonel mukozalarında TNF-α ve IL-2 (proinflamatuar sitokinler) seviyesinin arttığı, IL-10 (anti-inflamatuar sitokin) seviyesinin ise azaldığı bildirilmiştir (Sun ve ark. 2000, Taylor ve ark. 1992, Buño ve ark. 1998). IL-10 iyileşme sürecinde epitel proliferasyonunu stimüle eder bu nedenle IL-10 seviyesinin RAS hastalarında düşük olması epitelizasyonu geciktirerek, ülserlerin süresinin uzamasına neden olur (Buño ve ark. 1998). TNF-α'nın class I major histokompatibilite kompleks (MHC) ekspresyonunu stimüle etmek gibi önemli bir görevi vardır. Preülseratif ve ülseratif dönemde bazal epitel hücrelerinde class I ve class II MHC antijen ekspresyonunun arttığı ancak iyileşme sağlandıktan sonra MHC antijenine neredeyse hiç rastlanmadığı tespit edilmiş ve bu antijenlerin lokal doku hasarında önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Savage ve ark. 1986).

RAS'ın aktif döneminde IL-2'nin plazma seviyelerinin belirgin olarak arttığı görülmüştür (Sun ve ark. 2000). IL-2 tarafından aktive edilen natural killer (NK) hücreleri hastalığın oluşumunda rol oynamaktadır. Aktif lezyonlarda bu hücrelerin aktivitesinin arttığı, remisyon döneminde ise azaldığı vurgulanmıştır (Sun ve ark. 1991).

RAS hastalarında, oral epitel hücrelerinin sitoplazmalarına karşı oluşan otoantikorlar olduğunu ayrıca mononüklear hücreler ve lökositler tarafından üretilen TNF'nin epitel hücrelerindeki sitotoksik yıkımı arttırdığı, in vitro çalışmalarla gösterilmiştir (Dolby 1969, Taylor ve ark. 1992). Benzer bir sitotoksisite artışı fibroblast hücre hattına karşı da gösterilmiş ve alttaki bağ dokusundaki hasarın hastalığın patogenezinin bir parçası olabileceği belirtilmiştir (Thomas ve ark. 1988).

Yapılan in vitro çalışmalarda, RAS hastalarının periferal kan lenfositlerinin, oral epitel hücrelerine karşı sitotoksik olduğunu bildiren araştırmaların yanı sıra, aksini iddia eden araştırmalar da mevcuttur (Dolby 1969, Rogers ve ark. 1976, Burnett ve ark. 1985, Gadol ve ark. 1985). RAS hastalarının antikora bağımlı hücresel sitotoksik aktiviteleri (ADCC) hastalığın erken fazlarında artmıştır. Bununla birlikte, lezyonun aktif fazında polimorfnüklear nötrofillerin fonksiyonunu değerlendiren ADCC değerlerinin, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Greenspan ve ark. 1981).

İmmunflorasan incelemelerde RAS hastalarında, stratum spinozum hücrelerinin sitoplazmasında ve mukozal kan damarlarında, IgG, IgM, IgA ve C3 birikiminin olduğu belirtilmiştir (Miller ve ark. 1977(b), Lehner 1969). Bazı araştırmacılar RAS hastalarında CD4(+) hücre sayısının azaldığını, CD8(+) hücre sayısının arttığını ve CD4/CD8 oranının azaldığını veya normal kaldığını bildirmiştir (Pedersen ve ark. 1993(b), Sistig ve ark. 2001). Major ve minör tip kıyaslandığında, major tip aftöz lezyonlarda CD8(+) hücre sayısının ve CD4/CD8 oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (Bachtiar ve ark. 1998).

Preülseratif dönemde CD4(+) yardımcı T hücreleri çok sayıda bulunurken CD8(+) baskılayıcı T hücrelerinin belirgin derecede az olduğu görülmektedir (T4/T8=2/1). Ülseratif dönemde lezyonlarda CD8(+) baskılayıcı T hücrelerinde artışla birlikte CD4(+) yardımcı T lenfositlerinde ve T4/T8 oranında azalma (T4/T8=1/10) izlenmektedir. Lezyonun iyileşmesi ile birlikte yardımcı T hücrelerinde artış görülmektedir. Bu sonuçlar RAS'da lenfositotoksisitenin rolünü destekler nitelikte olup lokal immunregülasyonda dengesizlik bulunduğunu düşündürmektedir (Savage ve ark. 1984, Scully ve ark. 1989).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, 50 RAS olgusu ve 30 kişilik kontrol grubundaki bireylerin IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, C3, C4, CD4, CD8 ve CD4/CD8 düzeyleri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar RAS'lı olgular ve kontrol grubunda

saptanan ortalama IgG, IgA ve IgM değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını, ortalama serum IgE ve IgD düzeylerinin RAS hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. C3 düzeylerinin RAS hastalarında daha düşük olduğu ancak C4 düzeylerinin her iki grupta benzerlik gösterdiği, RAS grubunda kontrol grubuna göre CD4(+) hücre yüzdesi ve CD4/CD8 oranının daha düşük, CD8(+) hücre yüzdesinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Boyvat 1993).

Yine ülkemizde yapılan bir başka araştırmada, 30 RAS, 30 kontrol hastasında IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4, CD4 ve CD8 düzeyleri değerlendirilmiş, IgA, IgG, IgM, IgE, C3, C4 düzeylerinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülürken, RAS hastalarında CD4 düzeyinin daha düşük, CD8 düzeyinin daha yüksek olduğu ve CD4/CD8 oranının RAS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Paksefat 1996).

RAS hastalarında periferal NK hücrelerinin oranının arttığı veya kontrol grubu ile çok benzer olduğu bildirilmiştir (Pedersen ve ark. 1993(b)). Thomas ve ark. CD16 pozitif NK hücrelerindeki azalmanın, oral epitel hedef hücrelerine karşı oluşan sitotoksisitede bir değişiklik meydana getirmediğini belirtmişlerdir (Thomas ve ark. 1990). Sun ve ark. major aftöz ülserli hastalarda NK hücre aktivitesinin, lezyonun aktif döneminde arttığını, iyileşme döneminde azaldığını ve remisyon döneminde normale döndüğünü bildirirken, Sistig ve ark. kontrol grubu ile kıyaslandığında akut RAS hastalarında remisyon döneminde de NK hücre aktivitesinde belirgin bir düşüş olduğunu vurgulamışlardır (Sun ve ark. 1991, Sistig ve ark. 2001).

Rekürrent Aftöz Ülserlerin İnflamatuar Hadisesinde Rol Alan Önemli Hücreler

Nötrofiller

Rekürrent aftöz ülserlerde (RAU), nötrofillerin kemotaktik fonksiyonlarının normal olmasına rağmen, ülseratif fazda lezyon alanındaki konsantrasyonlarının belirgin olarak artması, RAU'nun patogenezinde ve/veya iyileşmesinde nötrofillerin aktif bir rol oynadığını göstermektedir. Nötrofillerin oluşturduğu oksijen radikallerinin aftöz lezyonda ve kontrol grubunda farklılık göstermediği ve fagositik fonksiyonlarının da defektif olmadığı bildirilmiştir (Dagalis ve ark. 1987).

Oral aftlar siklik nötropeninin belirgin bir özelliğidir ayrıca major aftları olan HIV enfekte hastaların nötrofil sayıları ciddi şekilde düşüktür. Aftların, granülosit koloni stimüle edici faktör uygulandığında hızla iyileşmeleri ve siklik nötropenide

benzer uygulamalara karşı klinik yanıt alınması, nötrofillerin rekürrent aftların iyileşmesinde önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir (Manders ve ark. 1995). Human nötrofil-tip matrix metaloproteinaz-8'in (MMP-8) ülser bölgesinde intrasellüler olarak ve ülsere komşu bazal membranda ekstrasellüler olarak bulunması, MMP-8 ihtiva eden nötrofillerin doku yıkımında etkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak nötrofillerin rekürrent aftların patogenezindeki veya iyileşmesindeki kesin rolleri halen daha tam olarak bilinmemektedir (Natah ve ark. 2004).

Makrofajlar

Makrofajlar inflamatuar sürecin her aşamasına katılmalarına rağmen, RAS patogenezindeki rolleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Natah ve ark. 2004). Yapılan bir histopatolojik araştırmada, nötrofilik granülosit artıkları içeren fagolizozomlar ile dolu çok sayıda makrofajın varlığının görülmesi, makrofajların esas rolünün nötrofil kalıntılarını temizlemek olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Schroeder ve ark. 1984).

Mast Hücreleri

Mast hücreleri (MH) çok sayıda mediatör sağlama yeteneğine sahiptir ve çok uzun yıllardır RAU'ların inflamatuar sürecinde etkili oldukları düşünülmektedir. Dolby ve Allison yaptıkları histopatolojik bir çalışmada, ilk iki gün lezyon alanındaki MH sayısının normal mukoza ile aynı olduğunu ancak 48 saati geçtikten sonra MH sayısının yaklaşık olarak %50 oranında azaldığını belirtmişlerdir (Dolby ve ark. 1969). Başka bir çalışmada ise her üç tip aftöz ülserasyonda (minör, major, herpetiform) ve Behçet hastalığında görülen oral aftlarda MH sayısının arttığı bildirilmiştir (Lehner 1969). Natah ve ark yaptıkları çalışmada, aftöz lezyondaki MH sayısının normal mukozaya göre %63 daha fazla olduğunu görmüş ve MH'nin RAU patogenezinde aktif bir role sahip olduğunu vurgulamışlardır (Natah ve ark. 1998)

Gamma/delta T-lenfositleri

Gamma/delta (γ/δ) T-hücreleri, genellikle mikroorganizmalar ve baskılanmış hücreler ile ilişkili non-peptit molekülleri tanıma özelliğine sahiptir. γ/δ T-hücre populasyonu, dolaşan T-hücrelerinin sadece %5'ini oluşturmasına rağmen, RAU veya Behçet hastalarında, özellikle hastalığın aktif fazında, periferik kandaki sayıları daha yüksek bulunmuştur (Pedersen ve ark. 1994). Natah ve ark. yaptıkları çalışmada, RAU alanlarında lokal olarak γ/δ T-hücre artışı olduğunu göstermişlerdir. Bu artış aftöz lezyonun inflamatuar süreci ile uyumludur ve inflamasyon bölgesinin dışındaki mukoza

alanlarına yayılım göstermemektedir. Bu sonuçlara rağmen intraepitelyal γ/δ T-lenfositlerinin rolü tam olarak bilinmemekte ancak RAU lezyonlarında patogenik ve/veya regülatör rolleri olabileceği düşünülmektedir (Natah ve ark. 2000).

2.1.4. Histopatoloji

Ülser Alanı

Ülser alanında, pıhtılaşmış fibrin ve hemorajik odaklar oluşturan çok sayıda kırmızı kan hücresi içeren, fibrinoprulent eksuda ile birlikte yüzeyel doku nekrozu görülür. Nötrofiller ve hücresel artıklar bu nekrotik alanın üzerini kaplar. Epitel, intraepitelyal lenfositler ve bazı nötrofiller tarafından infiltre edilir. Ülserin merkezinde nötrofiller, periferinde ise mononüklear hücreler yoğunluktadır (Häyrinen-Immonen ve ark. 1991, Lehner 1969).

Ülsere Komşu Alan

Epitel kaplı alan olarak tanımlanan ve ülserin kenarından başlayıp, biyopsi sınırına kadar uzanan bölge, ülsere komşu alan olarak adlandırılır. Ülsersiz alanda, sayıca nötrofillerden fazla olan lenfositlerin yoğunluğuna bağlı olarak şiddetli lökosit infiltrasyonu gözlenir. Ülserin çevresindeki dokularda monosit/makrofaj sayısı ve lamina propriadaki MH yoğunluğu artmıştır. Aftöz ülserlerdeki lenfosit hücreleri öncelikle T hücreleridir, tüm hücrelerin sadece %5-12'si B hücreleridir. Özellikle lezyonun ilerleyen dönemlerinde küçük miktarda plazma hücresi ve eozinofil bulunabilir. RAU lezyonları, kan damarlarının dilatasyonu nedeniyle perivasküler mononüklear hücre infiltrasyonu odağıdır (Häyrinen-Immonen ve ark. 1991, Lehner 1969, Schroeder ve ark. 1984)

2.1.5. Etyoloji

RAS etyolojisinde genetik faktörler, travma, hormonal değişiklikler, besin alerjisi, gluten enteropatisi, hematolojik faktörler, emosyonel stres, tütün kullanımı ve infeksiyöz faktörler üzerinde durulmakla birlikte henüz hastalığın etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamıştır (Tanyeri 2000 pp 15-35, Tüzün ve ark. 2000).

2.1.5.1. Genetik Faktörler

Bazı hastalarda RAS'ın ailesel bir temeli olduğu düşünülmektedir. RAS hastalarının %42'sinin birinci derece akrabalarının da RAS hastası olduğu bildirilmiştir (Shohat-Zabarski ve ark. 1992). Hem anne hem babası RAS hastası olan bireylerde,

hastalığın görülme olasılığı %90 iken, ebeveynlerinden hiçbirinde RAS görülmeyen bireylerde bu oran sadece %20'dir (Ship 1972). Ship, pozitif aile öyküsü olan bireylerde, hastalığın daha erken dönemde ortaya çıktığını ve semptomların daha şiddetli seyrettiğini bildirmiştir (Ship 1965). İkizler üzerinde yapılan bir araştırmada, tek-yumurta ikizlerinde hastalık oranı %90 iken çift-yumurta ikizlerinde bu oran %57 olarak bulunmuştur (Miller ve ark. 1977(a)). Türkiye'de yapılan bir araştırmada, 50 RAS hastası aile öyküsü açısından araştırılmış ve %48'inin 1. derece akrabalarında RAS öyküsü olduğu bildirilmiştir (Boyvat 1993).

RAS ve human lökosit antijen (HLA) alt grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok genetik çalışma mevcuttur. Farklı populasyonlardaki RAS hastalarında yapılan çalışmalarda, Yahudi hastalarda HLA2 (Challacombe ve ark. 1977), B12 (Lehner ve ark. 1982) B51 ve Cw7 (Shohat-Zabarski ve ark. 1992), Türk hastalarda DR2 ve DR4 (Özbakır ve ark. 1987), Yunan hastalarda DR5 ve A28 (Albanidou-Farmaki ve ark. 1988), Sicilyalı hastalarda DR7 ve MT3 (Gallina ve ark. 1985), Çinli hastalarda ise DRw9 (Sun ve ark. 1991) antijen sıklığının arttığı bildirilmiştir.

HLA antijenleri ile RAS arasında ilişki olduğunu bildiren araştırmacıların yanı sıra aksini iddia eden araştırmacılar da vardır. Bu farklılık, çalışmalarda yer alan hasta gruplarının farklı etnik özelliklere sahip olması veya RAS'ın multipl etyolojik faktörlere bağlı olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte yapılan tüm bu araştırmalar, en azından bazı kişilerde, hastalığın genetik bir kökeni olduğunu göstermektedir (Natah ve ark. 2004).

2.1.5.2. Travma ve Lokal Faktörler

Anestezi enjeksiyonları, sert yiyecekler, diş fırçalama ve dental tedaviler gibi bazı travmatik işlemler, RAS hastalarında aft oluşumunu tetikleyebilir. Bununla birlikte pek çok RAS hastasında travmanın olduğu bölgelerde ülserasyonların arttığını gösteren inandırıcı deliller bulunamamıştır. RAS lezyonları sıklıkla travmanın bir faktör olabileceği bölgelerde ortaya çıksada, protez kullanan dişsiz hastalarda RAS görülme olasılığının oldukça düşük olması dikkat çekicidir. RAS ve travma arasında ilişki olduğu düşünülen hastalarda diş çekimi veya mukozal biyopsiler gibi cerrahi travmalardan sonra aftöz ülserasyon oluşmazken, enjeksiyon, diş fırçalama veya sert yiyecek parçacıklarının yarattığı minör travmalar sonrasında aftöz lezyonlar oluşabilir (Natah ve ark. 2004).

Sodyum lauril sülfat (SLS) içeren diş macunlarının kullanımının, RAS sıklığını arttırdığı ve kullanımın kesilmesi ile ülserasyonlarda azalma olduğu bildirilmiştir (Fakhry-Smith ve ark. 1997). Başka bir çalışmada, SLS içermeyen diş macunu kullanımının RAS oluşması muhtemel hastalarda, ülser sayısını azaltabileceği belirtilmiştir (Chahine ve ark. 1997). Healy ve ark. büyük bir hasta grubunda yaptıkları çift-kör çalışmada, SLS'nin ülserlerin şiddeti ve sıklığı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermişlerdir (Healy ve ark. 1999). SLS'nin diş macunlarında oldukça yaygın kullanıldığı göz önüne alındığında, bu ajanın gerçekten RAS'ın bir nedeni ya da predispozan faktörü olma olasılığı oldukça düşük gözükmektedir (Natah ve ark. 2004).

2.1.5.3. Hormonal Değişiklikler

Yapılan bazı araştırmalarda, kadın hastaların bir bölümünün, mensturasyon veya mensturasyonun luteal fazı ile ilişkili olarak, periyodik oral ülserasyonları olduğu bildirilmiştir (Dolby 1968, McCartan ve ark. 1992). Ayrıca hamilelik döneminde tamamen iyileşme görülürken, lohusalık döneminde aftöz lezyonlarda artış olduğu bildirilmiştir (Vincent ve ark. 1992, Dolby 1968). Türkiye'de yapılan bir araştırmada RAS hastası 20 kadın hasta dört ay süre ile takip edilmiş, bu süre zarfında toplam 222 aftöz ülser oluştuğu, bunların %62,6'sının menstrüel siklusun son 14 günü olan luteal dönemde, %37,4'ünün ise foliküler dönemde oluştuğu bildirilmiştir (Boyvat 1993).

Main ve ark. menstrüel hormon değişikliklerinin oral mukozanın keratinizasyonu üzerine etkisini araştırmışlar ve östrojen düzeyinde azalma görülen luteal dönemde keratinizasyonda da azalma olduğunu göstermişler ve keratinizasyon azalmasının oral mukozayı özellikle travmaya karşı duyarlı hale getirerek aftöz ülser gelişimine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Main ve ark. 1967).

Üzerinde durulan diğer bir görüş hormonal değişikliklerin immunolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek aft oluşumuna neden olabileceğidir. Lökositlerin üzerinde progesteron için spesifik bir reseptör gösterilmiştir. Progesteron fizyolojik konsantrasyonlarda, lökosit migrasyon inhibitör faktör ve lenfosit transformasyon testi üzerinde uyarıcı etki yapmaktadır. Bu bulgular hormonal değişikliklerin immunolojik fonksiyonlar üzerine etki ederek aft oluşumuna neden olabileceği görüşünü desteklemektedir (Boyvat 1993).

2.1.5.4. Besin Alerjisi

Hastaların bir kısmı bazı besinlerin alımlarıyla, ülserlerin gelişimi arasında ilişki olduğunu söylemesine ve aftöz ülserlere topikal olarak belli yiyeceklerin uygulanmasıyla mukozal reaksiyon ve ağrı oluşmasına rağmen, kontrollü çalışmalar yiyeceklerle RAS arasında bir ilişki gösterememiştir (Scully ve ark. 1989). Ancak bazı araştırmacılar, çikolata, kahve, fıstık, mısır gevreği, badem, çilek, peynir, domates (özellikle kabuğu) ve gluten içeren buğday ununun, bazı RAS hastalarında aftöz ülser oluşumdan sorumlu olabileceğini düşünmektedir (Hay ve ark. 1984, Eversole ve ark. 1982). Nolan ve ark. daha önceden yapılan patch testlerinde benzoik asit ve/veya cinnamaldehite karşı reaktif olan RAS hastalarının %50'sinin, belirli yiyecekler diyetlerinden elimine edildikten sonra iyileşme gösterdiklerini belirtmiştir (Nolan ve ark. 1991).

Bazı araştırmacılar, aftöz ülserlerin oluşumu ile inek sütü, gluten, çikolata, kabuklu kuruyemişler, peynir, azo boyası, tatlandırıcılar ve koruyucu maddeler arasında bir ilişki olduğunu savunmuştur (Hay ve ark. 1984, Nolan ve ark. 1991, Thomas ve ark. 1973, Wray ve ark. 1982). Eversole ve ark. ise RAS'ın etyolojisinde spesifik yiyeceklerin olası rolünü incelemişler ancak domates, çilek, ceviz gibi üç spesifik yiyecek ve RAS arasında belirgin bir ilişki tespit edememişlerdir (Eversole ve ark. 1982).

2.1.5.5. Hematolojik Bozukluklar

RAS etyolojisi üzerinde durulan diğer bir faktör serum vit B12, folik asit ve demir eksikliğidir. Araştırmacılar RAS hastalarının yaklaşık %10-20'sinde demir, folik asit ve vit B12 eksikliklerinin olduğunu bildirmişlerdir (Field ve ark. 1987, Porter ve ark. 1988, Özbakır ve ark. 1987, Rogers 1977). Wray ve ark. 130 RAS olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %17,7'sinde serum vit B12, folik asit ve demir düzeyinde düşüklük saptamışlar ve hastaların replasman tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördüklerini bildirmişlerdir (Wray ve ark. 1975).

Porter ve ark. çalışmalarında hastaların %11,6'sında demir depolarında azalma, %3,2'sinde vit B12 eksikliği, %3,2'sinde folik asit eksikliği saptamışlardır. Hasta grubunda ferritin düzeylerindeki düşüklük kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, vit B12 ve folik asit eksikliği anlamlı bulunmamıştır (Porter ve ark. 1988). 23 RAS hastası üzerinde yapılan kontrollü bir

çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında hematolojik değerler ve vit B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen serum folik asit düzeyi RAS'lı hastalarda daha düşük bulunmuştur (Thongprasom ve ark. 2002). Tyldesley, 102 RAS hastasının 20'sinde (%19,6) hematinik eksiklikler saptamış ve RAS hastalarının demir, folik asit ve vit B12 değerlerinin rutin olarak kontrol edilmesi gerektiğini belirtmiştir (Tyldesley 1983).

Türkiye'de yapılan bir araştırmada, RAS hastaları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında serum demir, ferritin ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen, vit B12 düzeyi RAS'lı hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Pişkin ve ark. 2002). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, RAS hastalarının %43,9'unda demir eksikliği anemisi tespit edilmiştir (Kayhan ve ark. 2006).

Balevi, 70 RAS'lı olgunun 15'inde vit B12, 1'inde folik asit düzeyini düşük bulurken, Öztürk ve ark. 39 RAS'lı hastanın %31'inde vit B12, %22'sinde folik asit ve %26'sında ferritin düzeylerinde eksiklik saptamışlardır (Balevi 1995, Öztürk ve ark. 1992).

Aras ve ark. yaptıkları çalışmada, her ay en az bir kez aftöz stomatit atağı geçiren 64 RAS hastasının 11'inde (%17) ferritin, 7'sinde (%11) vit B12 düzeylerinde düşüklük saptarken, hastaların tümünde folik asit seviyelerinin normal değerlerde olduğunu belirlemişlerdir (Aras ve ark. 1993). Sayan yaptığı çalışmada 35 RAS olgusunun 6'sında (%17,1) demir, 8'inde (%22,8) vit B12, 4'ünde (%11,4) folik asit, 6'sında (%17,1) ferritin düzeylerini düşük olarak bulmuş, bu sonuçları kontrol grubu ile kıyasladığında sadece vit B12 düzeyinin, RAS hastalarında istatistiksel olarak daha düşük olduğunu belirtmiştir (Sayan 1997).

Olson ve ark. vit B12, folik asit ve demir eksikliklerinin, hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini belirtmişler, hematolojik değerlerdeki değişikliklerin RAS için belirgin etyolojik bir rolü olmadığına inandıklarını vurgulamışlardır (Olson ve ark. 1982). Bir başka araştırmada, serum ferritin seviyesi düşük olanların oranı RAS grubunda %8 iken, kontrol grubunda %3 olarak bulunmuş ancak vakaların büyük bir kısmında ferritin eksikliğinin altında yatan neden tam olarak açıklanamamıştır. Ayrıca demir eksikliğinin, hastaların küçük bir kısmında aftöz lezyonları arttırdığı ve serum ferritin seviyelerinin ölçümünün RAS hastaları için faydalı bir tetkik olduğu belirtilmiştir (Challacombe ve ark. 1983). İskoçya'da yapılan bir araştırmada aft

hastalarının %28,2'sinde vit B1, B2 ve/veya B6 eksiklikleri tespit edilmiş ve bu hastaların replasman tedavisinden fayda gördükleri belirtilmiştir (Nolan ve ark. 1991).

Görpelioğlu ve ark. aft hastalarında yaptıkları çalışmada, serum çinko, ferritin ve vit B12 düzeyleri açısından hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir (Görpelioğlu ve ark. 2006). Boyvat yaptığı çalışmada, 50 RAS olgusunun %28'inde serum vit B12 düzeyinde, %16'sında serum ferritin düzeyinde ve %2'sinde serum vit B12 ve folik asit düzeyinde eksiklik saptamış ancak ortalama değerler göz önüne alınarak değerlendirme yapıldığında RAS'lı olgular ve kontrol grubu arasında folik asit ve ferritin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (Boyvat 1993).

Rogers ve ark. 102 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda, tam kan sayımı, serum ferritin, serum veya eritrosit folik asit ve serum vit B12 değerlerinin incelenmesinin, RAS hastalarının değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinde oldukça faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastalara replasman tedavisi uygulandığında veya altta yatan neden ortadan kaldırıldığında, lezyonlardaki remisyon veya iyileşmenin spontan iyileşmeye oranla iki kat fazla olduğunu bildirilmişlerdir (Rogers ve ark. 1986).

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

2.1.5.6. Stres

Anksiyete, depresyon, bastırılmış kızgınlık, iş hayatı ya da diğer faktörlere bağlı stres gibi psikolojik bozukluklar ile RAS arasında bir ilişkili olduğunu gösteren araştırmaların yanı sıra stres faktörünün aft oluşumunda etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Natah ve ark. 2004). Hematolojik eksikliklere bağlı aft gelişen bir grup ile nedeni saptanamayan aft grubunda, anksiyete ve oral sekresyonda kortizol düzeyleri değerlendirilmiş ve nedeni saptanamayan aft grubunda anksiyete skala değerleri ve oral sekresyon kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (McCartan ve ark. 1996).

Başka bir çalışmada 22 RAS tanılı hastanın aft varken ve remisyon dönemlerinde yapılan anksiyete ölçümlerinde, hastalık dönemlerinde anksiyetenin daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Pedersen 1989). Anksiyetenin giderilmesinin aftlar üzerine etkilerini araştıran diğer bir araştırmada ise gevşeme tedavi programı uygulanan

RAS hastalarında, aftöz ülserlerin tekrarlama sıklığının belirgin olarak azaldığı görülmüştür (Andrews ve ark. 1990). Görpelioğlu ve ark. çalışmalarında, RAS'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek anksiyete düzeyleri saptamışlardır (Görpelioğlu ve ark. 2006).

Araştırmacıların büyük bir kısmı, stresin RAS oluşumunda önemli bir etken olduğunu kesin olarak ispatlayamasalar da, literatürde halen daha stresin RAS oluşumunu arttırıcı bir rolü olduğu vurgulanmaktadır (Natah ve ark. 2004).

2.1.5.7. Tütün Kullanımı

Sigara içimi, enfiye ve tütün çiğneme gibi dumansız tütün kullanımı ve RAS arasında negatif yönde bir ilişki olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Axell ve ark. 1985(a), Shapiro ve ark. 1970, Grady ve ark. 1992). RAS hastalarının çok büyük bir kısmı sigara kullanmayan bireylerdir. Tüzün ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmada, aktif sigara kullanımı oranının RAS hastalarında %8,8 kontrol grubunda ise %25,6 olduğu tespit edilmiştir (Tüzün ve ark. 2000). Ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada, sigara içme oranları RAS hastalarında %8, kontrol grubunda ise %36,7 olarak bulunmuştur (Boyvat 1993).

Nikotinin, sinir fonksiyonları üzerine tesir edip direkt antiinflamatuar etki oluşturarak, RAS ve inflamatuar barsak hastalıklarında faydaları olduğu öne sürülmüş ancak aftöz ülserasyonlardaki koruyucu etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Bittoun 1991). Sigara içimine bağlı olarak oral mukozadaki keratinizasyon artışının, travmalara karşı direnci yükselttiği ve bu nedenle sigara kullanıcılarında aftın daha az görüldüğü düşünülmektedir (Tanyeri 2000 pp 15-35).

2.1.5.8. İnfeksiyöz Faktörler

Bakteriyal Ajanlar

RAS'ın lokal mikrobiyal bir temelinin olması, RAS hastalarının neden sadece oral mukozalarının etkilendiğini açıklayabilirdi ancak ne yazık ki bu yönde kesin değiller mevcut değildir. Oral streptokokların, direkt patojen veya antijenik stimülasyona karşı oral mukozada bir antikor tepkimesi oluşturarak, RAS'ın patogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmüştür (Jurge ve ark. 2006). 1963 yılında Barile ve ark. aftöz ülserlerden S. oralis'i (daha önceden bilinen ismiyle S. sanguis 2A) izole etmişlerdir (Barile ve ark. 1963). Yapılan bazı araştırmalar RAS hastalarında belirli streptokok türlerine karşı antikor seviyelerinin daha yüksek olduğunu

gösterirken, karşıt görüşü savunanlar da mevcuttur (Barile ve ark. 1968, Donatsky 1976).

Serolojik testlerde, Helicobacter pylori'nin RAS etyolojisinde belirgin bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Porter ve ark. 1997). Shimoyama ve ark. polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğini kullanarak 32 RAS hastasından 23'ünün sürüntü örneklerinde H. pylori DNA'sı izole etmişlerdir ancak daha sonra yapılan bir araştırmada, RAS hastalarından 12'sinde negatif sonuçlar elde edilmiş ve H. pylori'nin lezyonlarla direkt ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır (Shimoyama ve ark. 2000).

Bu çalışmaların sonuçlarından farklı olarak, Filiz ve ark. RAS'lı hastaların gastrik mukoza örneklerinde kontrol grubuna göre H. pylori varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek, H. pylori'nin RAS etyolojisinde bir etken olabileceğini düşündüklerini belirtmişlerdir (Filiz ve ark. 2002). Başka bir çalışmada RAS ve H. pylori arasında bir ilişki saptanmış ve H. pylori testi pozitif RAS hastalarında tedavinin bu etkene yönelik olarak yapılması gerektiği vurgulanmıştır (Bralio ve ark. 2007).

S. oralis ve mikobakteriyel 65-kDa ısı şok proteinleri (Hsp) arasında çapraz-reaktivite olduğu ve RAS hastalarında 65-kDa ısı şok proteinlerine karşı serum antikor seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. Lenfositler tarafından oluşturulan bu lenfoproliferatif yanıtın, ülseratif dönemde arttığı remisyon döneminde ise azaldığı görülmüştür. Mikobakteriyel 65-kDa Hsp ve 60-kDa insan mitokondrial Hsp'si arasında bir çapraz ilişki mevcuttur. RAS'ın mitokondrial Hsp ile çapraz reaksiyona giren ve oral mukozal hasara neden olan S. oralis antijenlerine karşı oluşan, bir T-hücre kaynaklı yanıt olabileceği bildirilmiştir (Hasan ve ark. 1995).

Diğer araştırmacılar, bir stres sonucu vücudun herhangi bir bölgesinde, herhangi bir hücrede meydana gelen ani Hsp artışının, düzenleyici bir fenotip ile T hücrelerini tetiklediğini ileri sürmektedir (Van Eden ve ark. 1998). Bu durum, immun sistemin tehlikeli veya potansiyel zararlı inflamatuar yanıtları izleyerek ve kontrol ederek, immun dengeleyici bir mekanizma ile çalışmasını sağlar. Bununla birlikte, Hsp'lerin RAS mekanizmasında koruyucu veya yıkıcı olup olmadığı ya da çift yönlü bir rolünün olup olmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir (Natah ve ark. 2004).

Viral Ajanlar

Virüslerin RAS etyolojisinde rol oynadıkları düşünülmüştür. Sallay ve ark. oral aftlardan adenovirüsü izole etmişler ancak adenovirüse karşı bir antikor yanıtı

bulamamışlardır (Sallay ve ark. 1973). Studd ve ark. 11 RAS hastasından sadece ikisinin biyopsi örneklerinde herpes simpleks virüsü (HSV) DNA'sına rastlamışlardır (Studd ve ark. 1991). Diğer araştırmacılar aldıkları biyopsi örneklerinde HSV antijenine rastlamışlar ancak lezyonlardan HSV'yi kültüre edememişlerdir (MacPhail ve ark. 1991). Asiklovir gibi antiviral ajanlar HSV enfeksiyonlarında oldukça etkili iken RAS lezyonlarının tedavisinde etkili değillerdir (Natah ve ark. 2004).

RAS hastalarında varisellazorter virüsü (VZV) ve sitomegalovirüse (CMV) karşı oluşan IgM titreleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında oldukça yüksek bulunmuştur (Pedersen ve ark. 1993(a)). Yapılan bazı araştırmalarda, RAS veya Behçet hastalarından alınan oral ülser biyopsi örneklerinde, VZV-benzeri DNA, CMV-DNA ve Epstein-Barr virüsü gösterilmiş ancak VZV, alınan oral biyopsilerin hiçbirinden izole edilememiş ve hiçbir sürüntü örneğinde VZV antijeni tespit edilememiştir (Sun ve ark. 1998). PCR metodu kullanılarak yapılan başka bir çalışmada, 21 aft hastasının altısında herpes hominis virüs-6 (HHV-6-DNA) tespit edilirken hiçbir örnekte VZV-DNA ve CMV-DNA'ya rastlanmamıştır (Ghodratnama ve ark. 1997).

Aftöz ülserlerde HSV, VZV, CMV, EBV ve HHV-6 virüslerinin varlığı halen daha tartışmalıdır. RAS'ın multipl etyolojisi olan, non-spesifik bir yanıt olduğu ve mukozal enfeksiyonun sık karşılaşılan bir yolu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte hareketsiz herpes virüslerinin, aftöz ülserlerle ilişkili immundisregülasyon nedeniyle reaktive olmaları da muhtemeldir (Natah ve ark. 2004).

2.1.6. Rekürrent Aftöz Ülserlerin Görüldüğü Önemli Sistemik Hastalıklar

2.1.6.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH), çoğunlukla Akdeniz, Orta Asya ve Japon ırkındaki genç erkeklerde görülen bir multisistem hastalığıdır. Klasik olarak, minör rekürrent aft, genital ülserler ve oküler lezyonlar ile karakterizedir (Shimizu ve ark. 1979). 1990 yılında Behçet hastalığının teşhis kriterleri yeniden düzenlenmiş ve kesin teşhis için oral ülserlerin yanı sıra, genital ülserler, üveit, hipopiyon ve iridosiklit gibi göz lezyonları, tipik deri lezyonları ve pozitif paterji testinden en az ikisinin tabloya eşlik etmesi gerektiği belirtilmiştir (International Study Group for BD, 1990).

Behçet hastalarının %99'unda aftöz ülserler görülür ve bu hastaların %67'sinde bu ülserler hastalığın başlangıç semptomlarıdır (Lehner 1977). Hastalarda minör, major ve herpetiform olmak üzere ülserlerin üç tipi de görülebilir. Behçet hastalarında görülen

bu ülserler, klinik ve histopatolojik olarak RAU'lardan hiçbir farklılık göstermez bununla birlikte RAU'lar sağlıklı bireylerde sadece oral mukozayı etkilerken, Behçet hastalarında deri ve oro-genital mukoza da etkilenir ancak bu yayılımın nedeni tam olarak belirlenememiştir (Natah ve ark. 2004, Lehner 1978).

2.1.6.2. Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, buğdayda bulunan gluten proteinine karşı, ince barsak mukozasında meydana gelen inflamatuar değişiklikler ile karakterize bir rahatsızlıktır. Lähteenoja ve ark. yaptıkları çalışmada, çölyak hastalarının oral mukozalarında, gliyadin ile temastan sonra lamina propria ve intraepitelyal helper-inducer T lenfositlerinin (CD4+) ve supresör-sitotoksik T lenfositlerinin (CD8+) artışı ile birlikte, inflamatuar değişiklikler olduğunu göstermiştir (Lähteenoja ve ark. 2000). Çölyak hastalığı ile birlikte RAU'ları gelişen hastaların oranı %10-18 arasında değişmektedir ve bu hastalardaki HLA-DRw10 ve DQw1 sıklığında artış görülmektedir (Majorana ve ark. 1992, Meini ve ark. 1993).

Çölyak hastalığının uygun tedavisi sonrasında genellikle aftöz lezyonlar da ortadan kalkmaktadır. Bununla birlikte, jejunal biyopsi sonrası klinik veya histolojik olarak çölyak hastalığı teşhisi konamayan aft hastalarının diyetlerinden glutenin elimine edilmesi faydalı olabilmektedir (Wray 1981). Ancak bunun aksine diğer araştırmacılar glutensiz bir diyetin aft hastalarında faydalı olmadığını belirtmişlerdir (Hunter ve ark. 1993).

RAS öyküsü olan 41 hasta ve 49 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu üzerinde yapılan bir araştırmada, antigliadin IgG, antigliadin IgA, antiendomisium antikor seviyeleri ve duodenumun distal kesiminden alınan biyopsiler incelenmiştir. 41 olgudan ikisinde çölyak hastalığı bulunduğu, antigliadin IgA ve antiendomisium antikorunun her iki hastada, antigliadin IgG antikorunun ise sadece bir hastada pozitif olduğu bildirilmiştir. Endoskopinin invaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle RAS olgularında çölyak hastalığını araştırmak amacıyla öncelikle serolojik tetkiklerin yapılması, serolojik testleri pozitif olan hastalardan endoskopik biyopsilerin alınması gerektiği vurgulanmıştır (Aydemir ve ark. 2004).

2.1.6.3. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Enfeksiyonu

HIV enfekte hastalarda şiddetli RAU'lar görüldüğü tespit edilmiştir. Bu ülserler minör, major ve herpetiform tipte olabilirler. Genellikle yumuşak damak, tonsiller veya

dilde meydana gelerek yemek yemeği ve konuşmayı olumsuz yönde etkilerler (Natah ve ark. 2004). MacPhail ve ark. HIV hastalarının %44'ünün hastalığa yakalanmadan önce RAU'ları olmadığını, %66'sının herpetiform veya major tip RAU'ları olduğunu ve major aftöz ülserasyonları olan hastaların immün sistemlerinin, minör veya herpetiform ülserleri olan bireylerden belirgin olarak daha çok baskılandığını bildirmişlerdir. (MacPhail ve ark. 1991).

Lezyonların sıklığı %1-4 arasında değişmektedir genelde oral mukozada görülmekle birlikte özofagusta ve sindirim sisteminin daha ileri kısımlarında da görülebilir. HIV ile ilişkili aftöz ülserasyonlar, RAS hastalarındakilerden daha şiddetli seyreder, daha uzun sürede iyileşir ve yol açtıkları şiddetli ağrının konuşma, çiğneme, yutma fonksiyonlarını etkilemesi sonucu malnutrisyona, kilo kaybına, ilaç alımının zorlaşmasına ve yaşam kalitesinin ciddi anlamda düşmesine neden olur (Muzyka ve ark. 1994).

HIV hastalığının tedavisinde sağlanan ilerlemeler sonucu bu hastaların belirgin immunsupresyon altında uzun süreler yaşamaları sağlanabilmektedir ve bu süre boyunca yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, şiddetli aftöz ülserlerin tedavi edilmesi daha büyük önem kazanmaktadır. HIV enfeksiyonu ile ilişkili aftöz lezyonlar halen daha gerçek RAS olarak kabul edilmesede, teşhis kriterlerine uyduğu için, aksi ispatlanana kadar RAS gibi tedavi edilmeye çalışılmalıdır (MacPhail ve ark. 1992).

2.1.6.4. PFAPA Sendromu (Periodic Fever Aphthae Pharyngitis And Adenitis)

PFAPA sendromu, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenitin eşlik ettiği periyodik yüksek ateş ile karakterize kronik bir hastalık olup, ilk defa Marshall tarafından tanımlanmıştır (Marshall 1987). Genellikle 5 yaş altı çocuklarda ve sıklıkla erkeklerde görülür. Sendromun oral bulguları, RAS'da olduğu gibi, bukkal mukoza ve dil yüzeyinde görülen çevresi eritemli, küçük, sığ, yuvarlak ve nispeten ağrısız ülserasyonlar ile karakterizedir (Femiano ve ark. 2008).

PFAPA sendromunda görülen oral lezyonlar klinik görünüm olarak minör aftöz ülserasyonlara çok benzer ve prevalansı %70 olarak bildirilmiştir (Femiano ve ark. 2008). Lezyonlar non-keratinize mukozayı etkiler, sayıları 1-5 arasında değişir ve 10-14 günde iyileşir. Vakaların %75-88'inde tekrarlayan ateş dönemlerinde üst servikal lenf bezlerinde küçük nodüller oluşur ayrıca hastaların %72-90'nında üst damakta diffüz

hiperemi ve farenjit görülür. Hastaların büyük bir kısmı tonsilit olur ancak boğaz kültürü negatiftir (Feder 2000).

Baş ağrısı, kırıklık, eklem ağrısı, bulantı, abdominal ağrı ve hepatosplenomegali tabloya eşlik edebilir. PFAPA sendromlu çocuklar ataklar arasındaki dönemlerde oldukça sağlıklıdır. Akut dönemde, eritrosit sedimentasyon hızı artar ancak lökositoz orta seviyededir. Kan tahlilleri ve orofarinksten alınan sürüntü örnekleri genellikle negatiftir. Antipiretik ve antibiyotiklere karşı tam bir yanıt alınamazken, oral prednizon kullanımı semptomları önemli ölçüde kontrol altına alır ancak hastalığın tekrarını önleyemez (Kurtaran ve ark. 2004).

2.1.6.5. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı veya rejyonel enterit, ileum ve gastrointestinal kanalın diğer bölümlerini etkileyen inflamatuar bir hastalıktır. Hastalık genellikle 20-30 yaş arası bireyleri etkiler, klinik olarak abdominal ağrı, ishal, kilo kaybı, düşük derecede ateş ve rektal kanama ile karakterizedir. Spondilit, artirit, üveit ve oral bulgular hastalığın ekstra-abdominal belirtileridir (Lascaris 2003).

Oral lezyonlar Crohn hastalarının %10-20'sinde görülür ve barsak bulgularından önce ya da sonra ortaya çıkabilir. Klinik olarak en çok etkilenen bölgeler, ülserlerin eşlik ettiği veya etmediği, ödematöz, hipertrofik veya granülomatöz değişikliklerin meydana geldiği mukobukkal boşluklardır. Bukkal mukozada kaldırım taşı görüntüsü veren diffüz ve yüksek nodüller oluşabilir. Non spesifik ülserasyonlar, dudaklarda granülomatöz şişlikler, anguler şelitis, perioral deride eritem, diffüz granüler eritematöz dişeti şişlikleri ve palatal ülserasyonlar görülür. Oral lezyonlar barsak semptomlarının iyileşmesi sonrasında geriler (Lascaris 2003).

2.1.6.6. Magic Sendromu

Magic sendromu (**m**outh **a**nd **g**enital ulcers with **i**nflamed **c**artilage) Behçet hastalığı ve tekrarlayan polikondrit ile karakterize bir sendrom olup, ilk kez Firestein ve ark. tarafından, hastalık semptomlarını gösteren beş hastanın sunulması ile tanımlanmıştır (Firestein ve ark. 1985). Behçet hastalığı ve tekrarlayan polikondrit, her ikisi de nadir görülen, belirgin morbidite ve mortaliteye sebep olan multisistem hastalıklarıdır. Behçet hastalığının en belirgin lezyonları ağızda ve genital bölgede görülen oral aftlardır. Tekrarlayan polikondrit ise özellikle kulak, burun ve hava yolundaki inflame, hassas kıkırdak rahatsızlıkları ile karakterizedir (Orme ve ark. 1990).

2.1.6.7. Sweet Sendromu

Akut ateşli nötrofilik dermatoz olarak da bilinen bu sendrom, ilk defa 1964 yılında Sweet tarafından tanımlanan, ani gelişen ateş, lökositoz, özellikle baş boyun ve üst ekstremitelerde oluşan eritematöz deri plakları veya nodülleri ve RAS ile karakterize bir hastalıktır (Sweet 1964, Scully ve ark. 2003). Oral mukozada görülen ülserlerin yanı sıra, konjuktivit veya episklerit gibi göz lezyonları, artiralji veya artirit, alveolit, steril osteomyelit, renal, hepatik ve santral sinir sistemi tutulumları görülür. Hastalığın en önemli ayırıcı tanısı, Behçet sendromudur ve ortaya çıkan oral ülserler, sistemik kortikosteroid tedavisini takiben geriler (Cohen 2007).

2.1.6.8. Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni, nedeni tam olarak bilinmeyen, nadir görülen bir hematolojik rahatsızlıktır. Rölatif nötropeni ile birlikte lökositlerde periodik düşüş ve lenfositoz ile karakterizedir. Epizodlar genellikle 15-35 günlük düzenli aralıklarla ortaya çıkar ve 3-7 gün kadar sürer. Hastalarda fiziksel yorgunluk, keyifsizlik, ateş, aftöz stomatit ve servikal adenopati gibi şikayetler görülür. Bazı hastalar için hastalığın en sinir bozucu yönü tekrarlayan aftöz ülserasyonlardır. Epizodlar arasındaki dönemde hastalar klinik ve laboratuar bulguları açısından remisyondadır. Olguların büyük kısmında hastalık çocukluk döneminde başlar ancak erişkin dönemde de ortaya çıkabilir. Her iki cinste eşit olarak görülür. Tedavisi, antibiyotik kullanımı, özenli dental, oral bakım ve hastanın bilgilendirilmesi ile sağlanır. Tekrarlayan belirti ve semptomları azaltmak için kortikosteroidler kullanılabilir. Düzenli olarak üç hafta aralıklarla aftöz lezyonları çıkan hastalar, mutlaka siklik nötropeni açısından değerlendirilmelidir (Wright ve ark. 1981).

2.1.6.9. Reiter Sendromu

Reiter sendromu etyolojisi tam olarak bilinmeyen, genellikle 20-30 yaş arası erkekleri etkileyen bir hastalıktır. Nongonokokkal üretrit, konjuktivit, artirit ve mukokutanöz lezyonlar ile karakterizedir. Hastaların %20-40'ında, diffüz eritem ve hafif ağrılı yüzeyel aftöz ülserasyonlar görülür. Etrafı beyaz halka şeklinde çizgilerle çevrili, koyu kırmızı ve hafif eleve olmuş ağrısız plakların büyüklüğü, birkaç milimetre ile birkaç santim arasında değişebilir ve genellikle bukkal mukoza, dişeti, damak ve dudaklarda yerleşim gösterir. Dilde oluşan lezyonlar coğrafik dil ile karıştırılabilir (Lascaris 2003).

2.1.7. Teşhis

RAS teşhisi, anamnez ve klinik bulgularla konmaktadır. Spesifik laboratuar testleri yoktur. Nadiren bazı lezyonların ayırıcı teşhisini yapmak amacıyla biyopsi alınabilir. Hastadan alınacak kan örneklerinde, tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), ferritin, folat, vitamin B12 seviyeleri incelenmelidir (Tanyeri 2000 pp 15-35, Jurge ve ark. 2006).

2.1.8. Tedavi

RAS, oral mukozada oluşan nekrotize ülserlerle karakterize, tekrarlayan ağrılı bir fenomendir. Hastalık kendiliğinden iyileşsede, ağrı ve ülserasyonlar hastanın günlük aktivitelerini yapmasını engeller. Lezyonlara bağlı oluşan rahatsızlık, ağrı, yemek yeme ve konuşmadaki kısıtlamalar hastanın yaşam kalitesini düşürür (Ship 1996).

RAS hastalarının büyük bir kısmı hastalığın orta şiddetteki yapısı nedeniyle tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bazı hastalarda lezyonlar, iyi oral hijyen sağlanması, doğru tip diş macunu kullanımı (sodyum lauryl sülfat içermeyen) ve ağrı için palyatif tedavilerin uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Her ay veya daha sık aralıklarla multipl aftları olan, şiddetli ağrı şikayeti nedeniyle yemek yemekte, konuşmakta zorlanan hastalarda ilaç tedavisi uygulanabilir (Natah ve ark. 2004).

RAS'ın etyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, hastalığın halen daha kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç, ağrı şikayetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır (Casiglia 2002).

Medikal tedaviye başlanmadan önce muhtemel beslenme yetersizlikleri ve alerji ihtimali değerlendirilmeli, tam kan sayımı, serum demir, ferritin, folat ve vit B12, seviyelerini içeren hematolojik incelemeler yapılmalıdır. Bu değerlendirmelerde eksiklik tespit edildiğinde gerekli replasman tedavileri uygulanmalı ya da hastalar ilgili bölümlere yönlendirilmelidir. İleri yaştaki hastalarda ani ortaya çıkan şiddetli RAS olgularında altta yatan bir sistemik hastalık olabileceği göz ardı edilmemelidir (Natah ve ark. 2004, Casiglia 2002).

RAS'ın klasik tedavisinde antimikrobial ajanlar ve glukokortikoidler kullanılır. Bu ilaçlar topikal merhemler, ağız gargaraları, intralezyonel enjeksiyonlar şeklinde ve sistemik olarak oral yoldan uygulanabilir. Ayrıca hastalara iyi bir oral hijyen eğitimi verilmeli, meyve suları, turunçgiller ve domates gibi asitli yiyeceklerden, kızarmış

ekmek gibi sert gıdalardan, fındık, fıstık, ceviz gibi kabuklu yemişlerden, karabiber, kırmızı biber, köri gibi baharatlardan, tuzlu yiyecekler ve alkollü içecekler gibi irritan ajanları tüketmekten kaçınmaları tavsiye edilmelidir (Ship ve ark. 2002).

2.1.8.1. Lokal Tedaviler

Lokal Anestezikler

Lokal etki gösteren preparatlar, semptomları hafifletir ve atakların süresini kısaltır. Anestezik ajanların lokal olarak uygulanması ile ağrı, tatmin edici düzeyde azaltılabilir. RAS'ın semptomatik tedavisinde, %2'lik lidocain içeren jeller, spreyler ve benzocain içeren pastillerin yanı sıra Mepivacain %1,5 ve Polidocanol %1, Benzocain ve Benzalconium chloride veya Tetracaine %5 ve Polidocanol %1 kombinasyonu preparatlar kullanılabilir. Lokal anestezik içeren bu solüsyonlar doğrudan lezyonun üzerine uygulanır (Altenburg ve ark. 2007).

Antiseptik/Antiinflamatuar Ajanlar

RAS ataklarının süresini azaltmak için lokal antiseptikler ve antiinflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Hastaya, inflamasyonu orta derecede baskılayan, klorhexidin içerikli ağız gargaraları reçete edilebilir. Klorhexidin içeren ağız gargaraları ile yapılan kontrollü çalışmalarda, klorhexidinin ülserasyonların şiddeti, süresi ve insidansı üzerine olumlu etkileri olduğu ispatlanmıştır (Hunter ve ark. 1987, Matthews ve ark. 1987, Edres ve ark. 1997).

Benzidamin hidroklorür ağız gargarası, ağrılı semptomların geçici olarak rahatlamasında faydalıdır ancak ülserlerin iyileşmesine yardımcı olmaz (Edres ve ark. 1997). Amlexanox, aft tedavisinde faydalı olduğu düşünülen, anti-alerjik ve antiinflamatuar bir ajandır ancak etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 335 aft hastası üzerinde yapılan bir araştırmada, %5'lik amlexanox içeren dental pastanın günde 2-4 kez kullanımının ağrı ve ülser boyutlarını belirgin olarak azalttığı, iyileşme süresini hızlandırdığı görülmüştür (Greer ve ark. 1993). Murray ve ark. ise 2 mg amlexanox içeren mukoadeziv pastanın prodromal dönemde lokal kullanımının RAS tedavisinde klinik olarak bir faydasının olmadığını belirtmişlerdir (Murray ve ark. 2006).

Antiinflamatuar, antimikrobiyal ve analjezik etkili triklosan, lokal tedavide yeni kullanılmaya başlanan, diş macunu ve gargaralar içerisine ilave edilen bir ajandır ve ülserlerin sayısını azalttığı, ağrıyı hafiflettiği ve ülseratif fazın süresini kısalttığı belirtilmektedir (Skaare ve ark. 1996).

Lokal Koterizasyon Etkisi

%0,5'lik hidrojen peroksit veya %1-2 gümüş nitrat solüsyonu ya da gümüş nitrat kalemi ile yapılan lokal koterizasyon, uzun yıllardan beri uygulanan, oldukça etkili bir metoddur (Altenburg ve ark. 2007).

Tetrasiklin

Yapılan araştırmalar tetrasiklinin, ağrı şikayetini ve aftların süresini belirgin olarak azalttığını göstermiştir (Altenburg ve ark. 2007, Graykowski ve ark. 1978). Tetrasiklin tozu su ile karıştırılarak ağız gargarası şeklinde kullanılabilir. Başlangıçta asidik pH nedeniyle hafif bir yanma hissi oluşabilir ancak bu kısa süre içerisinde geçer. %3 klortetrasiklin içeren Aureomycin dental pasta ile yapılan çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada, ağrı şikayetini ve aftın süresini anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Henricsson ve ark. 1985). İngiltere'de aft hastalarına, 100 mg doksisiklinin 10 ml su içerisine eklenmesiyle hazırlanan solüsyon ile 3 gün boyunca günde 4 defa, 2-3 dk süreyle gargara yapmaları tavsiye edilmektedir (Scully ve ark. 2008).

Başka bir araştırmada ise 22 aft hastasında krem formunda %5'lik 5-aminosalisilik asit içeren preparat kullanılmış ve elde edilen sonuçlarda hastaların oral aftlarında belirgin olarak iyileşme görüldüğü ve 5-aminosalisilik asitin, lokal tetrasikline alternatif olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (Collier ve ark. 1992).

Sukralfat

Sukralfat, suda çözünmeyen alüminyum hidroksid ve sakkarozsülfat karışımı bir tuz preparatıdır. Aslında peptik ülser tedavisinde antasid olarak ağrı şikayetinin giderilmesinde kullanılır ancak yapılan araştırmalarda lokal sukralfatın oral aftların tedavisinde de etkili olduğu, ağrıyı ve ülserasyon süresini azalttığı bildirilmiştir (Campisi ve ark. 1997, Rattan ve ark. 1994).

Lokal Steroidler

Topikal steroidler, pek çok ülkede RAS'ın en önemli tedavi yöntemlerinden biridir. Lokal anestezik ve antiinflamatuar ajan kombinasyonları ile tedaviye yeterli yanıt alınamayan vakalarda tercih edilir. Steroidler inflamatuar reaksiyonu engeller ve aftöz ülserlerin süresini kısaltır. Topikal ajanların ülserasyonun başlangıç döneminde yani lenfosit aktivitesinin maksimum seviyede olduğu dönemde uygulanması, ilacın etkinliğini belirgin olarak arttırır (Jurge ve ark. 2006).

Triamcinolone asetonid veya prednisolone günde bir veya iki kez uygulanabilir. Betamethasone ile gargara yapılabilir. Gündüz lokal anesteziklerin gece ise

triamcinolone asetonidin kullanılması ile etkili bir tedavi sağlanabildiği bildirilmiştir (Orfanos ve ark. 2002). Lokal steroidlerin uzun dönem kullanımı sonucunda, lokal kandidal enfeksiyona neden olabilecekleri unutulmamalıdır. Triamcinolone'un intralezyonel enjeksiyonu (10 mg/mL, her lezyona 0,1-0,5 mL olacak şekilde) sadece ağrılı, derin aftlarda önerilmektedir (Altenburg ve ark. 2007).

Siklodekstrin bazlı kortikosteroid ağız gargaraları da tedavide oldukça faydalıdır. %0,05'lik topikal klobetazol propionatın adeziv pasta içerisinde kullanımının tedavide etkili olduğu ve yan etkiye sebep olmadığı, %0,1'lik mometazon furoat solüsyonunun da RAS tedavisinde faydalı olduğu belirtilmiştir. Ancak kortikosteroidlerin topikal kullanımı RAS'ın tekrarlamasını durduramaz (Jurge ve ark. 2006).

Diğer Lokal Tedavi Ajanları

RAS tedavisinde bazı faydaları olduğu ileri sürülen, topikal non-kortikosteroid bazlı immunmodülatör ajanlar içerisinde azelastin, krem içerisinde yer alan alfa-2-interferon, topikal 5-aminosalisilik asit, prostoglandin E2 jel, topikal granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, aspirin, hyaluronidaz içinde diklofenak, irsogladin maleat ve oksolin gibi ajanlar sayılabilir ancak bu ajanlar ile ilgili detaylı klinik araştırmalar oldukça azdır (Jurge ve ark. 2006, Scully ve ark. 2008).

Sigara kullanımının aftların tekrarlama sıklığını azalttığı bilinmektedir. Lezyonların hem sayısı hem de sıklığı sigara içilen dönemlerde, içilmeyen dönemlere göre azalmaktadır. Yapılan deneysel araştırmalar, nikotin ve biochanin A'nın keratinositler üzerindeki antiinflamatuar etkisini doğrulamıştır (Ussher ve ark. 2003, Kalayciyan ve ark. 2007). Bu verilerden yola çıkılarak uygulanan, lokal nikotin yamalarının kullanımının, sigara içimi kadar etkili olmadığı ancak nikotin içeren tabletlerin aftöz lezyonları azalttığı bildirilmiştir (Bittoun 1991).

İsveçte yapılan bir çalışmada, amiloglukozidaz ve glukoz oksidaz enzimleri içeren diş macunu kullanımının, aft ataklarının sayısını ve ağrının şiddetini azalttığı bildirilmiştir (Fridh ve ark. 1999).

RAS'ın lokal tedavisi için çok sayıda fiziksel metod önerilmiştir ancak bunların birçoğu uygulama açısından pratik değildir. Önerilen fiziksel tedaviler arasında cerrahi olarak lezyonun çıkarılması, debritman veya lazerle ablasyon, düşük doz ultrason, kimyasal koterizasyon ve siyanoakrilat gibi adezivlerin kullanımı yer almaktadır (Howel ve ark. 1988, Brice 1997, Jurge ve ark. 2006).

2.1.8.2. Sistemik Tedaviler

Kolşisin

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe eder. Pek çok hasta kolşisin tedavisine azalan ülser sayısı ve süresi ile olumlu yanıt verir ancak bütün RAS tiplerinde etkili olmayabilir. Bu nedenle 4-6 hafta süreyle, oral yoldan günde 1-2 mg dozla tedaviye başlanır, alınan klinik yanıta ve hastanın ilacı tolere edebilme durumuna göre uzun dönem tedaviye geçilir. Katz ve ark. iki ay süreyle günde 1,5 mg kolşisin verdikleri 20 RAS hastasının ortalama %71'inde aftların sayısının azaldığını, %77'sinde subjektif olarak ağrının azaldığını ve tedavi süresince ciddi bir yan etki gözlenmediğini belirtmişlerdir (Katz ve ark. 1994).

Kolşisin kullandırılan RAS hastalarının %63'ünde semptomlar 3 aylık tedavi sonunda gerilemekte ancak tedavinin bırakılmasını takiben aftöz lezyonlar tekrar oluşmaktadır. Kolşisine dirençli, şiddetli vakalarda, pentoksifilin, prednisolon, talidomid gibi immunsüpresanlar veya interferon alfa ile kombinasyonlar denenebilir. Kolşisin hamilelerde kullanılmamalıdır ve tedavinin bırakılmasını takiben, hamilelik riskini önlemek için kadınların 3 ay, erkeklerin 6 ay korunmaları önerilmelidir (Fontes ve ark. 2002).

Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF-α gibi inflamatuar sitokinlerin yapımını inhibe eder ve CD8+ T hücrelerinin baskılayıcı etkisini ortaya çıkarır. Yapılan kontrollü çalışmalarda, günde 1-3 kez kullanılan 3000 mg pentoksifilinin ve günde 3 kez kullanılan 400 mg oksipentifilinin semptomların düzelmesini sağladığı bildirilmiştir. Hastaların %36-63'ünde tedaviye yanıt alınır ancak ilacın kullanımının bırakılmasını takiben rekürrens görülür (Thornhill ve ark. 2007, Chandrasekhar ve ark. 1999).

Sistemik Kortikosteroidler

RAS'ın akut alevlenme dönemlerinde oral ve intravenöz steroidler genellikle diğer immunsupresanlar, kolşisin veya diaminodifenilsülfon ile kombine şekilde kullanılır. Prednisolon veya muadili bir ilaç (10-30 mg/gün) aftöz atakları azaltmak amacıyla verilir. Steroidler genellikle bir ay gibi kısa bir süre kullandırılır bu nedenle yeni ülserlerin oluşması engellenemez (Scully ve ark. 2003).

Diaminodifenilsülfon (DADPS)

DADPS bir sülfon türevi olup, kemotaktik stimuluslara karşı nötrofil aktivitesini inhibe edip, kompleman aktivasyonunu ve depolanmasını engelleyerek etki gösterir.

Oral ve genital aftların tedavisinde, 100-150 mg/gün DADPS kullanılır. Tedavi süresince aralıklarla askorbik asit (500 mg/gün) verilmesi önerilir. İlacın kesilmesini takiben lezyonlar tekrarlar. Nadiren hemoliz, methemoglobinemi, agranülositoz gibi yan etkiler oluşturabilir (Altenburg ve ark. 2007).

Levamizol

Levamizol helmintik infeksiyonların tedavisi için kullanılan bir ilaç olmakla birlikte immunostimülan özelliklere de sahiptir. 1970'lerde RAS tedavisinde levamizolün muhtemel faydalarına karşı oldukça yoğun bir ilgi oluşmuş ancak ilacın nasıl etki ettiği tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır (Tüzün ve ark. 1994). Elde edilen son veriler, levamizolün düşünüldüğü kadar etkili olmadığını göstersede (Jurge ve ark. 2006) Barrons, levamizolün oral ve genital aftların tedavisinde, steroidlerle kombine veya tek başına, haftada üç gün arka arkaya 150 mg/gün kullanımının etkili olduğunu bildirmiş ve agranülositoz riski açısından hastanın dikkatle takip edilmesini önermiştir (Barrons 2001).

Sun ve ark. levamizol ve Çin bitkisel ilaçlarının kombine kullanımının, oral ülserlerin sıklığını, süresini ve sayısını azalttığını bildirmişlerdir (Sun ve ark. 2003). Karamızrak ve ark. RAS teşhisi konan 10 hastaya sekiz hafta süre ile haftada iki gün, günde üç kez 40 mg levamizol tedavisi uygulamışlar, aftöz ülserlerin %87,5'inde iyileşme olduğunu ve olguların %70'inde 14 ay süre ile yeni aft oluşumunun gözlenmediğini belirtmişlerdir (Karamızrak ve ark. 1980).

Talidomid

Glutamik asidin bir siklik türevi olan talidomidin düşük dozlarda kullanımının major tip RAS ve orogenital ülserlerin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Grinspan ve ark. 1989). Genelde 100-300 mg/gün dozunda kullanılır ve 7-10 hafta içinde etkisini gösterir ancak ilacın kesilmesini takiben yaklaşık üç hafta sonra rekürrens görülebilir. Talidomid TNF-α yapımını azaltır ve nötrofillerin kemotaksisini inhibe ederek anjiogenezis inhibitörü olarak rol alır. Baş ağrısı, letarji gibi geçici serebral semptomlara, periferik sinir nöropatisine, ağız kuruluğuna ve kabızlığa neden olabilir. Talidomidin kullanımı, şiddetli kongenital defekt oluşturma riski nedeniyle son yıllarda oldukça azalmıştır bu nedenle hastaların olası yan etkiler konusunda bilgilendirilmesi, hastadan yazılı olarak onay alınması ve bu süre içerisinde gebelik açısından korunmaları büyük önem taşımaktadır (Orfanos ve ark. 2002).

Grinspan ve ark. bir çalışmalarında, 100 RAS olgusuna talidomid tedavisi uygulamışlar, major aftlılara dört hafta 300 mg/gün, sonra sekiz hafta 100 mg/gün, minör aftlılara ise dört hafta 100 mg/gün, sonra sekiz hafta 50 mg/gün talidomid vermişler ve sonuçta 44 major aftlı hastanın 15'inde tam iyileşme, 29'unda kısmi iyileşme, 56 minör aftlı hastanın 19'unda tam iyileşme, 37'sinde kısmen iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir (Grinspan ve ark. 1989).

Anti-metabolitler: Azotioprin ve Metotreksat

Azotioprin bir merkaptopürin türevidir ve pürin halkası sentezini inhibe eder. Tek başına veya diğer immunsupresanlar ile birlikte, 1-2 mg/kg/gün (100-150 mg/gün) dozunda kullanılır. Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda azotioprinin orogenital aftların şiddetini, sıklığını ve insidansını azalttığı görülmüştür. İnfertilite, myelosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer hasarı gibi yan etkileri olabilir, çocuklarda gelişimi olumsuz etkilediği için önerilmez ayrıca hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımı kontraendikedir. İlacın kullanıldığı süre boyunca hastaların kan tabloları aylık olarak, karaciğer fonksiyonları ise üç ayda bir kontrol edilmelidir (Hamuryudan ve ark. 1997).

Metotreksat, bir folik asit analogudur ve haftalık 7,5-20 mg kullanımının şiddetli orogenital ülserlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Metotreksat alımını takiben aralıklarla folik asit verilmelidir. Hamilelikte, laktasyon döneminde, kemik iliği depresyonunda, karaciğer fonksiyon bozukluklarında, peptik ülserde ve böbrek yetmezliklerinde kullanımı kontraendikedir. Uzun dönem kullanıldığında, aylık kan ve karaciğer fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır (Evereklioğlu 2005).

İmmunmodülatörler/Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin A)

Siklosporin A tedavisi 3-6 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında RAS hastalarının yaklaşık %50'sinde etkili bulunmuştur. Tek başına kullanıldığı gibi daha yüksek bir antiinflamatuar etki elde etmek amacıyla steroidlerle birlikte de kullanılabilir. Siklosporin A, sitostatik bir ilaçtır ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Dozun ani olarak düşürülmesi ve tamamen bırakılması hastalığın belirtilerinin hızla yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir. İstenen serum seviyeleri 100-150 ng/mL'dir. Hamilelikte, emziren bayanlarda ve böbrek yetmezliğinde kesinlikle kontraendikedir. Oral pastalar içerisinde kullanılan lokal siklosporinin etkili olmadığı gösterilmiştir (Orfanos ve ark. 2002).

Alkilleyici ajanlar: Klorambusil ve Siklofosfamid

Klorambusil ve siklofosfamid gibi alkilleyici ajanların kullanımı şiddetli aft vakalarında tercih edilmelidir. Klorambusil'in DNA replikasyonu sırasında çapraz bağlanmaya engel olarak B ve T hücre fonksiyonlarını inhibe etmesinin Behçet hastalığındaki orogenital ülserlerin iyileşmesinde belirgin bir etkisi olduğu bildirilmiştir. 6-8 mg/gün dozunda başlanır daha sonra 2 mg/gün idame dozu ile lezyonlar tamamen kaybolana kadar tedaviye devam edilir. Şiddetli Behçet vakalarında siklofosfamid kullanımının da orogenital aftların tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Zouboulis 2004).

Interferon alfa

Interferon alfa 2a (Roferon A) ve b (Intron A) kullanımının, oral ve genital ülserleri olan vakaların büyük bir kısmında tamamen ya da kısmen iyileşme sağladığı görülmüştür (Kötter ve ark. 2004). Prensip olarak orta (6x106 IU, haftada 3 kez) ve yüksek (9x106 IU, haftada 3 kez) dozlar, düşük dozdan (3x106 IU, haftada 3 kez) daha etkili olmaktadır. Düşük doz, ilk 1-4 ayda başarılı bir tedavi elde edildikten sonra, idame dozu olarak önerilir. Steroidler veya kolşisin ile kombine bir tedavi de uygulanabilir ancak immunsupresanlar ile antagonist bir etki oluşabilir. İlacın kesilmesini takiben hızla rekürrens görüldüğü gibi ilaca yeniden başlandığında lezyonlarda hızlı bir gerileme meydana gelir. Enjeksiyondan bir saat önce oral yoldan verilen 500 mg parasetamol, başlangıç dozuna bağlı olarak ortaya çıkabilecek grip benzeri yan etkilerin azaltılmasında faydalı olmaktadır. Orta şiddetli lökopeni ve/veya alopeşi görülebilir. Interferon alfa 2c'nin jel içerisinde lokal olarak kullanımının oral aftlarda etkili olmadığı bildirilmiştir (Altenburg ve ark. 2007).

Biolojik Ajanlar: İnfliksimab ve Etanarsept

Bir anti-TNF antikoru olan infliksimabın rekürrent oral ve genital aftlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Genellikle intravenöz yoldan 5 mg/kg dozunda, ilk enjeksiyondan sonra 2. 6. ve 32. haftalarda tekrarlanacak şekilde uygulanır. İlk dozu takiben birkaç gün içerisinde hızlı bir iyileşme kaydedilir ve 6-8 hafta rekürrens görülmez (Haugeberg ve ark. 2004).

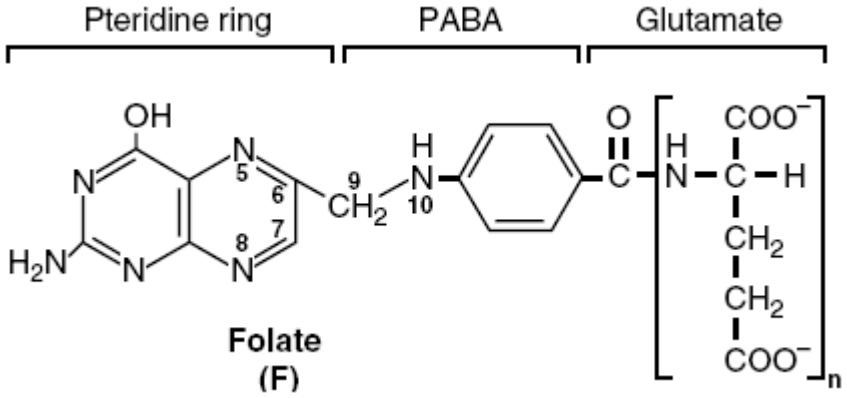
Etanarsept, 75-kDa TNF-α reseptörü ve human IgG1'in Fc parçasının bir dimer füzyon proteinidir ve haftada iki defa subkutanöz olarak enjekte edilir. Haftada 2x25 mg subkutanöz etanarseptin oral aftların tedavisinde oldukça etkili olduğu ancak genital ülserlerde aynı başarının elde edilemediği bildirilmiştir (Melikoglu ve ark. 2005).

2.2. Folik Asit

Folik asit (folat) pteridin halkası, para aminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asitten oluşan, pteroilglutamik asit yapısında, suda çözünen bir vitamindir (Şekil 2-1). Folik asit ve türevleri, başta pürin ve primidin bazlarının biyosentezi olmak üzere glisin, serin, homosistein ve metionin aminoasitlerinin metabolizması gibi önemli biyokimyasal olaylarda rol almaktadır. Bu nedenle de hematopoetik dokular, gastrointestinal kanal mukozası ve embriyonun gelişmesi gibi DNA yapım ve yıkımının hızlı olduğu dokularda folat esansiyel bir maddedir (Clarok ve ark. 1988).

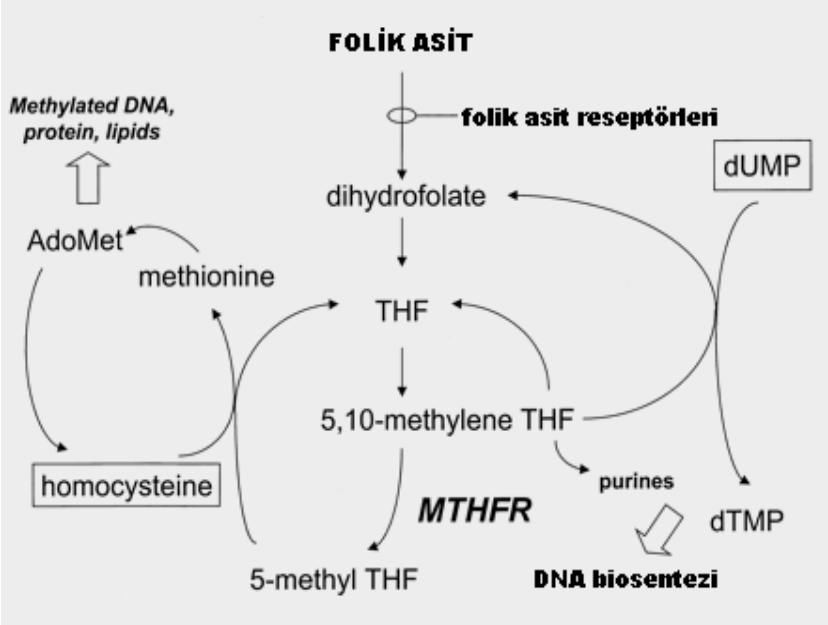
Folik asit, bitkilerde ve mikroorganizmalarda sentez edilir ve yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, bakliyatlar, karaciğer ve böbrek gibi parenkimatöz organların tüketimi ile vücuda alınır. Diyetle alınan folik asit, ince barsağın proksimal kısmından geçerken, lümen kenarındaki folat bileşikleri, folatın monoglutamat formunu oluşturmak için glutamat artıklarından ayrılır ve daha sonra absorbe edilir. Folat, barsak hücreleri içerisinde 5-metil tetrahidrofolata (N^5-methyl FH_4) çevrilir ve bu şekilde büyük venlere girerek karaciğere taşınır (Şekil 2-2). Diğer folat formlarının küçük bir kısmı da bu yolu izler (Clarok ve ark. 1988).

Şekil 2-1: Folatın kimyasal yapısı



Vücuttaki folatın yarısını depolayan karaciğer, folatın büyük bir kısmını aktif transport veya reseptör-aracılı endositoz yoluyla portal dolaşımdan alır. Tetrahidrofolat (THF veya FH_4) reaksiyona katılmadan önce karaciğerde poliglutamat formuna rekonjuge edilir. Folatın büyük bir kısmı safraya katılarak yeniden absorbe edilirken, az miktarda folat da kısmen indirgenir ve komponentleri idrara karışır (Clarok ve ark. 1988, Gilman ve ark. 1990).

Şekil 2-2: Folatın tetrahidrofolata indirgenmesi



Absorbsiyonu takiben folatın spesifik karaciğer enzimleri ile formil, metil ve forminino gibi tek karbon gruplarını kabul etme eğiliminde olan THF'a indirgenmesinden sonra, THF'ın bir kısmı, folat türevlerinin oluşumunda ve tek karbon aktarımında görev alır. Bu folat türevleri çeşitli enzimlerin koenzim grubunu oluşturur. Bunların en önemlileri N^5-N^{10}-metilen THF, 5-metil THF ve N^5-formil THF'tır. 5-metil THF, tetrahidrofolatın plazmada bulunan şekli yani folik asitin kan dolaşımındaki formu ve biyolojik olarak aktif türevidir (Murray ve ark. 1991, Davis ve ark. 1988).

Kanda bulunan ve plazma proteinlerine bağlı olarak taşınan 5-metil THF beyin omurilik sıvısında, beyinde ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Beyin-omurilik sıvısına geçişi, koroid pleksus bölgesinden olmaktadır (Spector ve ark. 1975). Dokularda depolanan folat türevlerinin miktarı yaklaşık 70 mg'dır ve normal bir yetişkin için günlük folik asit ihtiyacının yaklaşık 400 µg olduğu bildirilmektedir. Fakat bu dozlar bazı fizyolojik dönemlerde ve bazı ilaçların kronik kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Murray ve ark. 1991).

Erişkin insan eritrositlerinin membranlarında folatları yüksek afinite ile bağlayan folat bağlayıcı proteinler tespit edilmiştir. Bu proteinlerden dolayı kandaki folat türevlerinin %90'ından fazlası eritrositler içerisinde bulunmaktadır. Serum ve eritrosit folat düzeyleri normalde denge durumundadır. Serum folat düzeyleri folat dengesinin son durumunun ilk göstergesi olduğu için negatif folat düzeylerinin teşhisinde kullanılmaktadır. Serumda 3 ng/mL folat düzeyi, negatif folat dengesini

göstermektedir. Normalde serum folat düzeyi 5-20 ng/mL'dir. Serum folat düzeyi ile dengede olan eritrosit folat düzeyi, folat dengesindeki kısa süreli değişimlere daha az duyarlıdır ve normal değeri 140 ng/mL'dir. Negatif folat dengesinde vücut depolarının azalması ile eritrosit folat düzeyi bu değerin altına düşmektedir (Herbert 1987, Bailey 1990).

DNA ve protein sentezinde folat ve vit B12'nin gerekli olduğu bilinmektedir. Bunlardan birinin veya her ikisinin eksikliği megaloblastik, makrositik anemi ile kemik iliğinde replike olan hücrelerde nüklear maturasyon defektlerine neden olmaktadır. DNA sentezinde vit B12'nin rolü kesin olarak belli olmamakla birlikte, eksikliğinde homosistein'in metionin'e dönüşümü gerçekleşemez ve metiltetrahidrofolat, tetrahidrofolata dönüşemez. Tetrahidrofolat oluşamaması da metilentetrahidrofolat eksikliğine yol açar. Sonuçta 5-metil THF kullanılamaz ve mekanizma engellendiği için folat düzeylerinde relatif bir eksiklik meydana gelir (Wingard ve ark. 1991).

2.2.1. Folat Eksikliği

Etyoloji

Folat eksikliği, diyetteki alımın eksikliği, emilim kusurları, gereksinim artışı ve bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak farklı nedenlerle ortaya çıkabilir. Folat rezervi az olduğunda nutrisyonel folat eksikliği erken ortaya çıkan bir tablodur. Yaşlılık, alkolizm, hiperalimentasyon, hemodiyaliz gibi nedenler bu gruba girerler. Ayrıca premature yeni doğanlar, sentetik diyetle ve keçi sütü ile beslenenler de diğer risk gruplarıdır. Alkoliklerdeki megaloblastik anemi genellikle folat eksikliğinden kaynaklanır, folat alımı eksik olduğu gibi folat emilimi de bozulmuştur (Soysal 1991).

Folat emiliminde meydana gelen problemler de folat eksikliğine yol açabilir. Tropikal sprue ve çölyak hastalığında, poliglutamat hidrolizi ve intestinal transport aksamaktadır. Rejyonel enterit, Whipple hastalığı, barsak rezeksiyonları, amiloidoz, ince barsağın lösemik infiltrasyonu, skleroderma ve diyabet emilim kusuruna yol açan diğer barsak hastalıklarıdır. Kongenital folat malaborbsiyonu oldukça nadir bir durumdur (Soysal 1991).

Folat eksikliğinin bir diğer nedeni gereksinim artışıdır. Bu grupta gebelik, gelişme çağı, kronik hemolitik anemiler, myeloproliferatif hastalıklar, eksfolyatif dermatit ve hipertiroidi sayılabilir. Bu hastalarda hızlı hücre proliferasyonu nedeniyle DNA sentezi artışı folat gereksinimini arttırır. Kronik hemolitik anemilerde folat

eksikliği, anemiye karşı oluşan kemik iliği yanıtını engelleyebilir. Hastalarda retikülositopeni ve anemide derinleşme gibi belirtiler ortaya çıkabilir (Soysal 1991).

Bazı ilaçların kullanımı sırasında da serum folat düzeyleri azalmaktadır. Bunlar arasında difenilhidantoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, oral kontraseptifler, sulfasalazin, kolestiramin, triamteren sayılmaktadır. Folat seviyelerinde azalma nedeni olarak emilimin engellenmesi veya metabolizmaya etki gibi çeşitli gerekçeler ileri sürülmektedir (Soysal 1991).

Klinik Belirtiler

Folat eksikliği megaloblastik anemi ve atrofik glossit oluşumuna neden olur ancak vit B12 eksikliğinde olduğu gibi nörolojik belirtiler oluşmaz. Hastalarda folat eksikliğine yol açan hastalığa veya klinik duruma ait özellikler de saptanabilir (Soysal 1991).

Laboratuar Bulguları

Gerek folat eksikliği gerekse vit B12 eksikliğinde kan tablosu ortak özellikler gösterir. Megaloblastik aneminin tipik hematolojik ve biyokimyasal bulguları yanında, serum folat düzeyleri ve eritrosit folat düzeyleri normalin altında seyreder. Anemiye ek olarak lökopeni ve/veya trombositopeni oluşabilir. Anemi makrositik-megaloblastik anemi tipindedir. MCV değeri henüz anemi oluşmadan artabilir. Nonmegaloblastik makrositik anemilere göre MCV değeri daha belirgin artma eğilimindedir ve 110-130 fL arasındadır ancak aneminin çok derinleştiği olgularda 160 fL'ye kadar yükselebilir. Anizositozun sayısal ifadesi olan RDW değeri artar. MCH değeri de normalin üzerinde olabilir. Uzun dönemde folat eksikliği olmasına karşın, tetkikten önceki birkaç gün içinde folik asit alınmış ise serum folat seviyesi normal bulunabilir. Eritrosit folat düzeyleri tetkikten önceki 2-3 aylık süre ile ilgili eksikliği, serum folat düzeyine göre daha iyi yansıtırlar. Buna karşılık hızla gelişen folat eksikliğinde eritrosit folatı da normal bulunabilir (Soysal 1991).

Tedavi

Folat eksikliğinde fizyolojik dozlarda (200 mg/gün) folik asit verilmesi bile hematolojik yanıt oluşturmaya yeterlidir. Vitamin B12 eksikliğinde de folata yanıt görülmesine rağmen burada farmakolojik dozlarda folata ihtiyaç vardır (5 mg/gün) ancak bu pek önerilmez çünkü vit B12 eksikliğinde folik asit verilmesi nörolojik semptomları uyarabilir (Soysal 1991).

Önerilen şekli ile tedavide uygulanan folik asit miktarı 1 mg/gün'dür. Malabsorbsiyonlu olgularda bile bu dozun oral yoldan verilmesi ile tatmin edici sonuçlar alınabilmektedir. 2-3 haftalık replasman tedavisi ile depolar dolabilir ancak gereksinim devam ediyorsa ve eksikliğe neden olan patoloji sürekli ise idame tedavisi (0.25-0.50 mg/gün) gerekebilir (Soysal 1991).

2.2.2. Patolojik Durumlarda Folat Düzeylerinde Meydana Gelen Değişiklikler

Malign Hastalıklarda

İnsan vücudunda meydana gelen pek çok malignitede, folik asidin de rol aldığı metionin döngüsünde çeşitli değişikliklerin olduğu bildirilmiştir. Dışarıdan alınan sentetik folat preparatlarının veya gerekli yiyeceklerin tüketilmesiyle, folat düzeylerinin yeterli seviyelerde tutulmasının, malignitelerin oluşum insidansını azalttığı ve koruyucu bir etkisinin olduğu düşünülmektedir (Choi ve ark. 2000).

Yüksek folat alımının ağır sigara içicilerini, akciğer kanseri oluşumundan koruduğu bildirilmiştir (Bandera ve ark. 1997). Bunun yanı sıra, folat ve vit B12 takviyesinin bronşial yassı metaplazinin gerilemesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Saito ve ark. 1994). Folat alımı ile pankreas ve meme kanserleri arasında ters yönlü bir ilişki vardır (Zhang ve ark. 2003). Kolorektal karsinogenezis ile folat arasındaki ilişki araştırılmış, kolorektal karsinomalı hastaların folat alımlarının ve serum folat seviyelerinin düşük, homosistein düzeylerinin yüksek olduğu görülmüş ve folat yetmezliğinin kanser oluşumunu arttırdığı bildirilmiştir (Kato ve ark. 1999)

Folatın DNA sentezinde ve tamirindeki fonksiyonları dikkate alındığında, baş-boyun ve ağız kanserlerinde düşük folat seviyelerinin, karsinogenezis açısından bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir. Diğer malignitelerde olduğu gibi baş-boyun karsinogenezisinde de düşük folat seviyeleri tek başına karsinogenezisi başlatıcı bir faktör olmaktan çok, diğer genetik ve çevresel faktörler (sigara, alkol gibi) ile sinerjik bir şekilde çalışarak, hücrelerin mutajenlere karşı daha hassas olmasına ve tümör progresyon hızının artmasına neden olmaktadır (Almadori ve ark. 2005).

Psikiyatrik Hastalıklarda

Folat ve vit B12, santral sinir sisteminin çeşitli aşamalarında gerekli olan, önemli vitaminlerdir. Folat aynı zamanda dopamin, norepinefrin ve seratonin gibi nörotransmiterlerin sentez hızını etkiler, fenilalanin ve tryptophan hidroksilasyonunda kofaktör olarak rol alır. Folat ve vit B12 eksiklikleri, mental konfüzyon, hafıza

bozuklukları, algılama bozuklukları, duygu-durum bozuklukları, şiddet içerikli davranışlar, yorgunluk, hezeyan ve paranoid şizofren gibi nöropskiyatrik hastalıkların patogenezinde etkilidir (Lerner ve ark. 2006).

Folat eksikliği daha önceden mevcut olan mental semptomları şiddetlendirmekte ve hatta kişide psikiyatrik bir rahatsızlık olmasa bile mental semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Mental stres ve nörohumoral değişikliklerin meydana geldiği psikiyatrik hastalıklarda, gastrointestinal fonksiyonların değiştiği ve folat absorbsiyonunun azalmasına bağlı olarak da folat eksikliğinin oluşabileceği ileri sürülmüş ancak bu görüşler kesin olarak ispatlanamamıştır (Baydar ve ark. 1994). Yapılan araştırmalarda, psikiyatrik hastalarda düşük serum vit B12 prevalansı %5-30, düşük folik asit prevalansı %10-33 arasında iken, non-psikiyatrik sağlıklı bireylerde bu oranlar vit B12 için %3-5, folik asit için %5-8 olarak bulunmuştur (Silver 2000, Lerner ve ark. 2006). Lerner ve ark. 224 psikiyatrik hastanın katıldığı araştırmada, folat seviyelerinin hasta grubunun %30'unda, kontrol grubunun %2,5'inde normal değerlerin altında olduğunu ve depresyon hastalarındaki folat seviyesi düşüklüğünün, manik durumdaki hastalara göre 3,5 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (Lerner ve ark. 2006).

Epilepsi Hastalığında

Antikonvülsan ilaçlarla tedaviden sonra hastalarda anemi görüldüğü yaklaşık 40 yıl önce bildirilmiştir ve artık bugün bunun nedeninin folat eksikliği sonucu gelişen makrositoz olduğu bilinmektedir. Folat düzeyleri başta fenitoin tedavisi olmak üzere antiepileptik ilaçlarla azalmaktadır. Fenitoin kullanan epileptik hastaların yaklaşık %30-45'inde makrositoz ve hafif megaloblastik eritropoez, %52'sinde düşük serum folat düzeyleri görüldüğü bilinmektedir. Folat eksikliğinin antikonvülsan tedavinin bir yan etkisi olduğu iyi bilinmekle birlikte henüz ikisi arasındaki korelasyon tam olarak aydınlatılamamıştır (Young ve ark. 1989, Deb ve ark. 1987).

2.2.3. Rekürrent Aftöz Stomatit Hastalarında Folat Düzeyleri

Folat, metilasyon reaksiyonları ve DNA sentezi için gerekli bir kofaktör olup, eksikliğinde hematolojik anormalliklerden, aftöz stomatitis veya glossitise kadar uzanan çeşitli klinik semptomlara neden olmaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, tek başına veya serum vit B12 ve demir eksikliği ile birlikte

görülen folat eksikliğinin, RAS etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir (Wray ve ark. 1975, Thongprasom ve ark. 2002).

Araştırmacılar RAS hastalarının yaklaşık %10-20'sinde demir, vit B12 ve folat eksikliklerinin olduğunu bildirmişlerdir (Field ve ark. 1987, Porter ve ark. 1988, Özbakır ve ark. 1987, Rogers 1977). Wray ve ark. 130 RAS olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %17.7'sinde serum vit B12, folik asit ve demir düzeyinde düşüklük saptamışlar ve hastaların replasman tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördüklerini bildirmişlerdir (Wray ve ark. 1975). Birt ve ark. yaygın aftöz ülserleri olan ve topikal steroidler ile bir türlü tedavi edilemeyen 50 yaşındaki erkek aft hastasında, vit B12 seviyesinin normal olmasına rağmen, serum demir ve folat seviyelerinin oldukça düşük olduğunu tespit etmiş, hastaya tedavi amacıyla verilen vit B12 ve folik asit preparatlarının düzenli kullanımını takiben üç hafta içerisinde tüm aftöz ülserlerin iyileştiğini bildirmiştir (Birt ve ark. 1968).

23 RAS hastası üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında hematolojik değerler ve vit B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen serum folik asit düzeyi RAS'lı hastalarda daha düşük bulunmuştur (Thongprasom ve ark. 2002).

2.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Gen Polimorfizmi

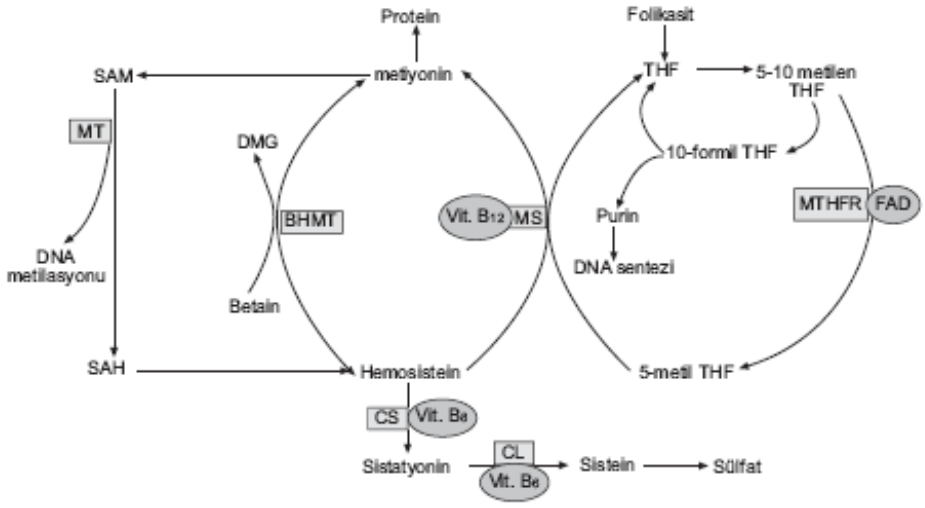
2.3.1. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Enziminin Yapısı ve Görevi

MTHFR enzimi, bir flavoprotein olup MTHFR familyasının (EC 1.5.2.20) bir üyesidir (Homberger ve ark. 2000). Memelilerde MTHFR'nin yapısı hakkındaki ilk bilgiler domuz karaciğer enziminin saflaştırılması ile elde edilmiştir. Enzim sitoplazmik bir protein olup, iki alt birimden oluşan homodimer yapıdadır. İnsanlarda yapılan Western analizler sonucu iki izoformunun olduğu açıklanmıştır. Bu izoformlar dokulara özgü olup, 70 kDa'luk küçük alt birimlere sahip izoform karaciğerden, 77 kDa'luk büyük alt birimlere sahip izoform ise diğer dokulardan purifiye edilmiştir (Homberger ve ark. 2000, Rozen 1998).

MTHFR enzimi, folat metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir, 656 aminoasitten oluşur ve homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar. 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür (Şekil 2-3) (Homberger ve ark. 2000). MTHFR geninde meydana gelen C677T polimorfizmi, MTHFR enziminin aktivitesini

azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF (folatın dolaşımdaki aktif formu) düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homositein düzeyi artmaktadır (Homberger ve ark. 2000, Rozen 1998, Peng ve ark. 2001).

Şekil 2-3: MTHFR enziminin folat döngüsündeki rolü



MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş dağılım gösterdiği anlaşılmaktadır. Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde periferal nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, strok, tromboz gibi klinik özellikler görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara populasyon genelinde oldukça sık rastlanır bu durum da arterial hastalıkların oluşumunda bir risk faktörüdür (Goyette ve ark. 1998, Rady ve ark. 1999)

2.3.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geninin Yapısı ve Özellikleri

İnsan MTHFR geni kromozom 1p36.3'de yer alır ve bu genin N-terminal ucunun yapısı tamamen açıklanamamıştır (Goyette ve ark. 2000, Rozen 1998). MTHFR geninin promotör bölgesi, transkripsiyon faktörlerinin bağlanması için belirli konsensus dizilerine sahiptir. Bu gen bölgesinde alternatif kaynaşma olayları meydana gelmekte ve bunun sonucunda değişik dokularda farklı MTHFR transkriptleri oluşmaktadır (Botto ve ark. 2000).

İnsan genomik klonunun (17kb) 2.2 kb uzunluğundaki MTHFR cDNA sekansının tamamını içerdiği belirlenmiştir. Bu MTHFR cDNA, her biri 102-432 bç uzunluğunda toplam 11 ekzon ile 250 bç-1,5 kb'a kadar olabilen intronlar içerir. Ekzon 1, ATG başlama kodunu taşır, 5′ ve 3′ kaynaşma bölgelerinde GT ve AG

dinükleotidlerinden oluşan konsensus dizileri yer alır. Ekzon 11'in 3′ ucu cDNA'da poliadenilasyon bölgesinde sonlanmıştır. Poliadenilasyon sinyali (AACCTA), poliadenilasyon bölgesinin 15 bç önünde yer alır (Goyette ve ark. 1998).

İnsan ve fare MTHFR geni üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda MTHFR geninde 15 farklı mutasyon belirlenmiştir. Bu mutasyonlardan vasküler hastalık, nöral tüp defektleri ve kolon kanseri ile yakından ilişkili olduğu açıklanan C677T polimorfizmi, enzimin katalitik bölgesinde, özellikle nöral tüp defektlerinde etkili olan A1298C polimorfizmi ise enzimin regülatör bölgesinde ortaya çıkmaktadır (Bagley ve ark. 1998, Botto ve ark. 2000, Goyette ve ark. 1995).

2.3.3. Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Gen Polimorfizmi

C677T polimorfizmi, MTHFR proteininin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in → T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur. Bunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil THF seviyesinde azalmaya ve plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur (Demuth ve ark. 1998, Schneider ve ark. 1998, Sell ve ark. 1999).

MTHFR'nin C677T polimorfizminde CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (Stern ve ark. 2000, Molloy ve ark. 1997).

MTHFR C677T polimorfizm prevalansı populasyonlar arasında değişiklikler göstermektedir. Botto ve ark. genel populasyonda MTHFR mutant allel taşıyıcılığının %40-50 oranında olduğunu, beyaz ırkta ise MTHFR TT genotipinin %9 oranında olduğunu bildirmiştir (Botto ve ark. 2000).

MTHFR geninin kodladığı proteinin, 37°C ve üzeri sıcaklıklarda enzimatik etkisi azalmaktadır. Bu nedenle "termolabil" olarak adlandırılmıştır. C677T mutasyonunda MTHFR aktivitesi homozigot mutant TT genotipinde, heterozigot CT ve homozigot normal CC genotipine göre azalmakta, homosistein seviyesi önemli oranda yükselmektedir. Örneğin MTHFR TT genotipine sahip kişilerde 37°C sıcaklıkta MTHFR aktivitesinde %50-60 düşüklük saptanmıştır. MTHFR aktivitesinde azalma, serum folik asit düzeyinin alt sınırda olduğu durumlarda homosistein düzeyinde artışa

neden olurken, folik asit düzeyinin normal olduğu durumlarda homosistein seviyesinde yükselme görülmeyebilir. Serum folik asit seviyeleri normal olan bireylerde ilave folik asit verilmesi, plazma homosistein düzeylerinde %65'lere varan düşüşlere neden olabilmektedir (Malinow ve ark. 1997).

Yapılan bir araştırmada yenidoğan kız çocuklarında MTHFR TT genotipi, yenidoğan erkek çocuklara oranla daha az bulunmuş olmakla birlikte, literatürde cinsiyet ile MTHFR prevalansı arasındaki ilişki net değildir (Rozen ve ark. 1999). MTHFR TT genotipi sıklığı yaş artıkça daha az gözlenmektedir. Japon populasyonunda TT genotipi 80 yaş üstü kişilerde %7 oranında izlenirken, 55-79 yaşları arasında %14, 14-55 yaşları arasında %19 olarak bulunmuştur (Matsushita ve ark. 1997).

MTHFR'nin C677T polimorfizminin, kardiyovasküler hastalıklar, nöral tüp defektleri, strok, Down sendromu, meme ve endometriyal kanser gibi hastalıklarda bir risk faktörü olduğu açıklanmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalarda MTHFR 677 TT genotipli hastalarda akut lösemi, kolorektal ve akciğer kanserlerine yakalanma riskinin azaldığı, endometrial kanserlere yakalanma riskinin arttığı ileri sürülmüştür (Födinger ve ark. 2000).

2.3.4. MTHFR C677T Gen Polimorfizmi ve Serum Folat Düzeyleri

5,10 metilen THF'ın, folatın dolaşımdaki primer formu olan 5-metil THF'a dönüşümünü katalizleyen MTHFR enzimini kodlayan gende meydana gelen C677T polimorfizminin, enzim aktivitesinin heterozigot (CT genotip) bireylerde %30, homozigot (TT genotip) bireylerde %60 oranında düşmesine neden olduğu bildirilmiştir (Frosst ve ark. 1995). Yapılan araştırmalarda, T alleli sıklığının çeşitli etnik gruplarda %30 civarında olduğu ve TT genotipli bireylerde CC genotiplilere göre hiperhomosisteinemi sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir (Wald ve ark. 2002, Wilcken ve ark. 2003, Lwin ve ark. 2002).

MTHFR C677T genotipi ile plazma veya serum folat konsantrasyonları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Homozigot T alleli, plazma ve eritrosit folat seviyelerinin düşmesine, homosistein seviyelerinin artmasına neden olmaktadır (Ma ve ark. 1996, Nelen ve ark. 1998, Schwartz ve ark. 1997). Nishio ve ark. araştırmalarında folat alımı ve serum folat seviyelerinin MTHFR C677T genotipi ile ilişkisini araştırmışlardır. İncelenen 170 hastanın %35,3'ünün CC, %52,9'unun CT, %11,8'inin TT genotipine sahip olduğunu, ortalama serum folat düzeylerinin CC

genotipinde 6,19 ng/mL, CT genotipinde 6,20 ng/mL, TT genotipinde ise 5,17 ng/mL olduğunu bulmuşlar, TT genotipli bireylerin serum folat seviyelerinin, CT ve CC genotiplilere göre yaklaşık %20 oranında daha düşük olduğunu, diyetle alınan folat miktarı ayarlansa bile TT genotiplilerde serum folat seviyelerinin CC ve CT genotiplilere göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (Nishio ve ark. 2008).

Molloy ve ark. hamile olan ve olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bireylerin C677T genotiplerini belirleyip, farklı genotiplerin plazma ve eritrosit folat seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hamile olmayan grupta TT genotip oranının %12,9 iken hamile grubunda bu oranın %8,3 olduğunu, her iki grupta TT genotipli hastaların eritrosit folat seviyelerinin, CC genotipli hastaların eritrosit folat seviyelerinden daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca hamile bayanlar arasında TT genotipli bireylerin plazma folat seviyelerinin CT ve CC genotiplilere göre belirgin olarak daha düşük bulunduğunu fakat hamile olmayan grupta genotipe bağlı plazma folat seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir (Molloy ve ark. 1997).

Hung ve ark. MTHFR CC ve TT genotipe sahip kadın hastalarda, diyetle alınan folat miktarını arttırarak serum ve eritrosit folat seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmışlardır. Tedavinin başlangıcında TT genotipli kadın hastaların serum folat seviyeleri CC genotiplilere göre daha düşük bulunmuştur. Hastalar iki farklı gruba ayrılmış ve düzenlenen diyetle bir grubun 400μg DFE/gün, diğer grubun ise 800 μg DFE/gün folat alması sağlanmıştır. 12 hafta süren çalışmanın sonucunda serum ve plazma folat seviyelerinin 800 μg DFE/gün folat alan hastalarda, 400 μg DFE/gün folat alanlara göre daha yüksek olduğu ancak her iki grupta da TT genotipli bireylerin serum ve eritrosit folat seviyelerinin CC genotiplilere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Hung ve ark. 2006).

2.3.5. MTHFR C677T Gen Polimorfizminin Çeşitli Hastalıklarla İlişkisi

MTHFR C677T Gen Polimorfizmi ve Kalp Hastalıkları

C677T geninde oluşan mutasyonlar incelendiğinde, termolabil mutant allel (T alleli) taşıyıcılığının, vasküler hastalıkların oluşumu açısından bir risk faktörü olduğu ve MTHFR TT genotipi ile kardiovasküler hastalıklar (KVH) arasında pozitif yönde ilişki olduğu bildirilmiştir (Frosst ve ark. 1995, Kluijtmans ve ark. 1997, Morita ve ark. 1997, Tokgözoğlu ve ark. 1999). Ancak bazı araştırmacılar da KVH ve MTHFR genotipleri

arasında bir ilişki olmadığını savunmaktadır (Meisel ve ark. 2001, Anderson ve ark. 1997, Yılmaz ve ark. 2006).

Passaro ve ark. ileri yaştaki 120 sağlıklı kadın hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, MTHFR C677T polimorfizmi, homosistein seviyeleri ve ultrasonografik karotid arter bulgularını incelemişler ve MTHFR homozigot TT genotipli bireylerin, asemptomatik karotid aterosikleroz bozuklukları açısından risk altında olduklarını belirtmişlerdir (Passaro ve ark. 2001). İsrail'de 182 kalp hastası ile yapılan bir araştırmada, hiperhomosistemi ve TT genotip varlığının birlikte oluşunun kalp hastalıklarının patogenezinde çok güçlü bir etken olduğu ve TT genotip varlığının, kalp hastalıklarının erken yaşlarda ortaya çıkışında bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (Mager ve ark. 2002). MTHFR C677T genotipleri, plazma folat seviyeleri ve KVH arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, folat seviyesi düşük TT genotipli bireylerin, diğer genotiplilere göre KVH oluşumu açısından daha fazla risk altında olduklarını bildirilmiştir (Yoo 2000).

KVH ve MTHFR genotipleri arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Brugada ve ark. çalışmalarında MTHFR TT genotipinin, kardiyovasküler hastalıklar, trombotik komplikasyonlar veya koroner hastalıkların oluşumu açısından bir risk faktörü olmadığını belirtmiştir (Brugada ve ark, 1997). Anderson ve ark. KVH veya miyokard infarktüsü ile MTHFR genotipleri arasındaki ilişkiyi incelemişler ancak anlamlı bir ilişki tepsit edememişlerdir (Anderson ve ark. 1997).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada Yılmaz ve ark. koroner arter hastalığı olan kişilerde serum homosistein konsantrasyonları ve MTHFR C677T polimorfizmini araştırmışlar, hasta ve kontrol grupları arasında MTHFR genotip dağılımı açısından bir fark olmadığını, serum homosistein seviyelerinin, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte hasta grubunda kontrol grubuna göre biraz daha yüksek olduğunu ve her iki grupta da TT genotipli hastaların homosistein seviyelerinin CC ve CT genotiplilere göre daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar MTHFR polimorfizminin, homosistein seviyelerinin artışında oldukça etkili olduğunu ancak kalp hastalıklarının oluşum riskinin tespitinde hassas bir genetik belirteç olmadığını vurgulamışlardır (Yılmaz ve ark. 2006).

MTHFR C677T Gen Polimorfizmi ve Nöral Tüp Defektleri (NTD), Preeklampsi

MTHFR gen polimorfizminin nöral tüp defektlerinin oluşumundaki rolü halen daha tartışılmakla birlikte, mutant T allelinin NTD için risk faktörü olduğu ileri

sürülmektedir. Yine nöral tüp defektlerinde kan folat seviyesinin düşük olmasının da önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, MTHFR polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin nöronal gelişimi etkilediği ve NTD oluşumunu arttırdığını göstermiştir (Födinger ve ark. 2000, van der Put ve ark. 1998, Dean ve ark. 1999).

Meksika'da yapılan bir araştırmada, NTD olan bebekler doğuran 31 kadın hasta ile sağlıklı doğumlar yapan 38 kadın, folat seviyeleri ve MTHFR genotipleri açısından incelenmiş ve NTD'li doğum yapan annelerin eritrosit ve serum folat seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu ve hasta grubunda tespit edilen 677T allel sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar MTHFR geninde oluşan 677T mutasyonunun folat eksikliği ile birlikte, NTD oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (Martinez de Vaillarreal ve ark. 2001).

Preeklampsi, hamileliğin 20. haftasından sonra gelişen, yüksek tansiyon, proteinüri ve vücutta yaygın ödem ile karakterize bir rahatsızlıktır. Patogenezinde endotel hücre aktivasyonu veya disfonksiyonunun etkili olduğu ileri sürülmektedir. Homosisteinin endotel hücreleri üzerindeki yıkıcı etkileri göz önüne alındığında, hiperhomosisteineminin preeklampsi oluşumunda etkili olabileceği vurgulanmış ve yapılan çeşitli araştırmalarda preeklampsi ve MTHFR C677T polimorfizmleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Dekker ve ark. 1996, Sohda ve ark. 1997, Grandone ve ark. 1997, Kupferminc ve ark. 1999).

Powers ve ark. 99 preeklamptik hasta, 24 transient hipertansiyon gebe ve 144 kontrol hastasının katıldığı çalışmada, preeklampsi hastalarındaki 677 TT genotipinin prevalansını ve serum folat düzeyleri ile MTHFR genotipleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, gruplar arasında MTHFR TT genotipi açısından anlamlı bir fark olmadığını, serum folat düzeyleri ve MTHFR genotipleri arasında da bir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir (Powers ve ark. 1999).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada Yılmaz ve ark. preeklamptik hastalarda plazma homosistein seviyeleri ve MTHFR gen polimorfizmlerini incelemişler, preeklamptik hasta grubunda total plazma homosistein seviyelerinin sağlıklı hamile kadınlara göre artmış olduğunu ancak homozigot mutant TT genotipinin preeklamptik grupta istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. (Yılmaz ve ark. 2004 (a)).

MTHFR C677T Gen Polimorfizmi ve Diyabet

Diyabetik nefropati diyabetin yaygın bir durumudur. MTHFR C677T gen mutasyonunun diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. TipII diyabetli Japon hastalar arasında yapılan bir araştırmada diyabetik nefropati ve 677T allelinin ilişkisi araştırılmış elde edilen sonuçlara göre TipII diyabet varlığında C677T polimorfizminin miyokardial infarktüsü ve karotid duvar kalınlığını arttırdığı gözlenmiştir (Födinger ve ark. 2000). Fakat bu görüşün aksine MTHFR gen polimorfizmi ile diyabetik nefropati arasında ilişki olmadığını savunanlar da mevcuttur (Kaye ve ark. 2002).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, Türk populasyonundaki TipII diyabet hastalarında, MTHFR C677T polimorfizmi ve sol ventriküler hipertrofi arasındaki ilişki araştırılmış, TT genotipli hastalarda CC ve CT genotiplilere göre sol ventriküler hipertrofi sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Yılmaz ve ark. 2004 (b)).

MTHFR C677T ve Kanser

MTHFR polimorfizminden kaynaklanan azalan enzim aktivitesi, tümör supresör genlerin stabilitesini ve hipometilasyonunu etkiler, DNA sentezi, tamiri ve metilasyonunu da olumsuz etkileyerek karsinogenezisi arttırır (Födinger ve ark. 2000).

Akciğer kanserli hasta örnekleri ile yapılan çalışmalarda, 677T allelinin bir tümör supresör gen olan p16'nın ekspresyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Födinger ve ark. 2000). Yapılan başka bir araştırmada, TT genotipli kişilerin lenfositlerinde azalan MTHFR aktivitesinin, timin sentezi için gerekli olan 5,10-metilen THF'ın konsantrasyonunun artmasına neden olduğu, bunun da sitozin deaminasyonu sonucu urasil oluşumunu engelleyerek DNA hasarını azalttığı bildirilmiştir (Crott ve ark. 2001).

Bazı araştırmacılar, 677T allelinin muhtemelen yeterli folat alımı ile bireylerde timin ve pürin sentezi için artan 5,10 metilen THF düzeyi oluşturarak, kolorektal kanser riskini azalttığını ileri sürmüşlerdir (Skibola ve ark. 1996, Födinger ve ark. 2000). Kolorektal kanser riskinin, MTHFR TT genotipli bireylerde CC veya CT genotipli bireylerle kıyaslandığında %50 daha düşük olduğu bildirilmiştir (Ma ve ark. 1997).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, mide ve kolon kanserli hastalarda MTHFR C677T polimorfizminin Türk toplumundaki sıklığı araştırılmış, genotip grupları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak hem kolon hem mide kanseri vakaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MTHFR 677 TT homozigot

varyantın iki kat artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir (Taşçıoğlu ve ark. 2006). Zeybek ve ark. mide ve kolorektal kanser hastalarının MTHFR C677T polimorfizmlerini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada, hasta grupları ve kontrol grubu arasında MTHFR genotipleri ve allel sıklıkları açısından anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlar ve bu polimorfizmin incelenmesinin, Türk populasyonundaki bireylerin mide ve kolorektal kansere yatkınlıklarının belirlenmesinde faydalı olmayacağını vurgulamışlardır (Zeybek ve ark. 2007).

677T allelinin akciğer kanseri, lösemi ve kolon kanserine karşı koruyucu potansiyeli olduğu, fakat bu durumun endometrial ve ovarial kanser gibi diğer kanser tipleri için geçerli olmadığı ve servikal intraepitelyal kanserli kişilerde 677 TT ve CT genotip sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir (Dikmen 2004).

Weinstein ve ark. folat ve metiyonin alımı, serum homosistein seviyeleri, MTHFR C677T polimorfizm genotipleri ve oral kanser arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmışlar, metiyonin alımı ve serum homosistein seviyelerinin oral kanser oluşum riski ile ilişkili olmadığını ancak MTHFR 677 TT genotipli bireylerin oral kanser oluşumu açısından kısmen daha az risk altında olduklarını belirtmişlerdir (Weinstein ve ark. 2002).

MTHFR C677T ve Diğer Rahatsızlıklar

Homosisteinin plazma konsantrasyonlarının yüksek olduğu, plazma kobalamin ve folat seviyelerinin düşük olduğu ileri yaştaki bireylerde, idrak performansında düşüş görüldüğü bildirilmiş, yetersiz tek-karbon metabolizmasının demans gelişimde etkili olabileceği vurgulanmıştır (Lehmann ve ark. 1999, Riggs ve ark. 1996, Regland ve ark. 1991). Japon populasyonu üzerinde yapılan epidemiolojik bir çalışmada, APOE ε4 alleli ve MTHFR mutasyonunun senil demans oluşumunda ve klinik fenotipinde etkili olabileceği rapor edilmiştir (Nishiyama ve ark. 2000). Brunelli ve ark. Alzheimer hastalarında MTHFR C677T polimorfizmlerini incelememişler ve MTHFR polimorfizminin, Alzheimer hastalığına yatkınlıkta etkili olmadığını belirtmişlerdir (Brunelli ve ark. 2001).

Migrenin patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Migrende dura materin perivasküler aksonlarından vazoaktif nörotransmitterlerin salınımı ya da serebral kan damarlarının ağrılı vasodilatasyonu gerçekleşir. Hiperhomosisteinemi, serotonin norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezini arttırır. C677T mutasyonu sonucu MTHFR aktivitesinde oluşan azalma, homosistein ve

nörotransmitterlerin seviyelerinde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle homozigot C677T mutasyonunun migren için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (Kowa ve ark. 2000).

Behçet hastalarında artmış serum homosistein seviyelerinin vasküler tutulum için bir risk faktörü olduğu ve oküler tutulum ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Canataroglu ve ark. 2003). Özkul ve ark. ülkemizde Behçet hastaları üzerinde bir çalışma yapmış ve MTHFR C677T polimorfizmi ile bu hastalardaki oküler tutulum arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 59 Behçet hastası ve 42 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada, TT genotipin kontrol grubu ile kıyaslandığında Behçet hastalarında daha sık görüldüğünü ancak bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını, TT genotipin oküler tutulum görülen Behçet hastalarında oküler tutulum olmayan Behçet hastalarına ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca TT homozigot genotip varlığının oküler tutulum riskini arttırdığını ancak oral aftlar ve genital ülserler ile MTHFR C677T genotipi arasında bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir (Özkul ve ark. 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda hasta grubu, Mayıs 2007 ile Eylül 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı kliniğine başvuran hastalar arasından, yapılan klinik muayene ve anamnez sonucunda rekürrent aftöz stomatit teşhisi konan, 18-72 yaş aralığındaki 51 kadın, 39 erkek toplam 90 hasta tarafından oluşturulmuştur. Kontrol grubu ise kliniğimize refakatçi olarak gelen bireyler, diş çekimi yaptırmak amacıyla gelen hastalar ve İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi personeli arasından, çalışmamıza katılmayı kabul eden ve daha önce ağzında aftöz ülser görülmemiş 19-71 yaş arası 48 kadın, 39 erkek toplam 87 birey tarafından oluşturulmuştur.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Klinik olarak rekürrent aftöz stomatit teşhisinin konması
- Son altı ay içerinde en az üç kez aftöz ülser oluşması
- Kliniğimize başvuru yapıldığı tarihte ağızda aktif olarak en az bir aftöz ülserin bulunması
- 18 yaşından büyük olması
- Çalışmaya gönüllü olarak katılması

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Behçet hastalığı, Çölyak hastalığı, HIV enfeksiyonu, Siklik nötropeni, Crohn hastalığı, Sweet sendromu, Magic sendromu gibi aftöz ülserlerin eşlik ettiği sistemik hastalıklardan birinin teşhisinin konmuş olması
- Son altı ay içerisinde demir, vit B12 ve folik asit içeren preparatlardan herhangi birini kullanmış olması
- Teşhisi konmuş bir psikolojik rahatsızlığının olması
- Hamile olması

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yerel Etik Kurulunun 21.03.2007 tarihli, 03 sayılı toplantısında onaylanarak gerçekleştirilmiştir (Dosya no: 2007/404).

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce sözlü olarak araştırmanın amacı ve yöntemi anlatıldı ve her hastanın "Gönüllü Bilgilendirme Formu"nu (Form 1) okuması istenerek hastaların çalışmaya katılımları için yazılı onayları alındı. Onay alınan hastaların bilgileri "Hasta Takip Formu"na kaydedildi (Form 2). Alınan anamnez ve yapılan intraoral muayene sonucunda RAS teşhisi konan hastalar tam kan sayımı, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, folik asit ve vit B12 değerlerinin belirlenmesi için İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Merkez Biyokimya Laboratuarı'na yönlendirildi. Hematolojik tetkikleri sonuçlanan hastalardan, genetik incelemelerin yapılabilmesi için kliniğimizde kuru tüp ve EDTA'lı tüpe venöz kan örnekleri alınarak, İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı Laboratuarına iletildi.

3.3. Yöntem

3.3.1. Anamnez ve Klinik Değerlendirmeler

Çalışmamızda kullandığımız araştırma formu, Form 2'de gösterilmiştir. Bu formda hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitim durumu, sistemik hastalık varlığı, alerji hikayesi, sigara ve alkol alışkanlıkları, hastalığın süresi, sistemik veya lokal bir ilaç kullanıp kullanmadığı, ailesinde RAS öyküsü olup olmadığı, aftöz lezyonların klinik formları kaydedildi.

Hastaların ağrı şikayetleri görsel ağrı skalası (**V**isual **A**nalog **S**cale-VAS) ile değerlendirildi. Bu skalada ağrı skoru, 10 cm'lik bir cetvel yardımıyla değerlendirilmektedir. "0" hiç ağrı olmadığı değeri, "10" ise en ağrılı değeri ifade etmektedir. VAS skoru; 0-3 cm arasında "ağrı yok" 3-7 cm arası "hafif ağrı" 7 cm ve üzeri "şiddetli ağrı" olarak kabul edilmektedir.

RAS durumu, ülser şiddet skoru (Ulcer Severity Score-USS) kullanılarak değerlendirildi (Koray ve ark. 2009). Bu skalada ülser özellikleri sayı, büyüklük, süre, ülsersiz periyod, lokalizasyon ve ağrı yönünden değerlendirilmektedir. (Şekil 3-1). USS'de her maddenin 0-3 arasında puanı vardır. Olası USS puanları 0-15 arasında

değişmektedir. 0 en iyi puanı, 15 en kötü puanı temsil etmektedir. 0 puan, RAS'a bağlı herhangi bir semptom olmaması, 15 puan ise hastanın RAS yüzünden semptomlarının en üst düzeyde olması anlamını taşımaktadır.

Tablo 3-1: Ülser Şiddet Skoru

	Değer 0	**Değer 1**	**Değer 2**	**Değer 3**
Sayı	Ülser yok	1 ülser	2 ülser	3 ve 3'ten daha fazla ülser
Süre	0 gün	7 günden az	7 gün	7 günden fazla
Ülsersiz periyod	30 günden fazla	15-29 gün arası	1-14 gün arası	Ülsersiz period yok
Lokalizasyon	Ülser yok	Oral mukozanın 1 bölgesinde	Oral mukozanın 2 bölgesinde	Oral mukozanın 2'den daha fazla bölgesinde
Ağrı	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta derecede ağrı	Şiddetli ağrı

3.3.2. Hematolojik İncelemeler

Tüm hastalar ve kontrol grubundan diurnal varyasyonu önlemek amacıyla açlık venöz kan örnekleri sabah 08:30-11:00 saatleri arasında alındı. Hastaların tam kan sayımı Coulter LH 750 cihazında değerlendirildi. Serum demir ve total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ölçümleri, Roche/Hitachi MODULAR DPP cihazında, spektrofotometrik yöntem ile saptandı. Hemoglobin değeri için alt sınır 12 g/dL, hematokrit değeri için alt sınır %37 olarak belirlendi. Serum demir seviyesi 50 µg/dL'nin altında ise demir eksikliği olarak değerlendirildi. Total demir bağlama kapasitesinin 410 µg/dL'nin üzerine çıkması demir bağlama kapasitesinde artma 250 µg/dL'nin altına inmesi ise demir bağlama kapasitesinde azalma olarak kabul edildi. Serum folik asit, ferritin ve vitamin B12 ölçümleri MODULAR E-170 cihazında elektrokemilüminesans immunassay "ECLIA" yöntemi ile yapıldı. Ferritin değerinin erkeklerde 30 ng/mL'nin, kadınlarda 13 ng/mL'nin altında olması düşük serum ferritin seviyesi olarak yorumlandı. Folik asit değerinin 3 ng/mL'den düşük olması, folik asit eksikliği olarak, vit B12 değerinin 191 pg/mL'den düşük olması vitamin B12 eksikliği, olarak değerlendirildi.

3.3.3. Genetik İncelemeler

3.3.3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Agaroz (Promega MBG), Amonyum asetat (Sigma A-8920), Amonyum klorür (Sigma A-5666), Amonyum sülfat (Sigma A-5132), Asetik asit (Merck K-04134156), Borik asit (Sigma B-6768), Brom fenol mavisi (Sigma B-6896), Dietileter (Merck), DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas), dNTP seti (MBI Fermentas), EDTA (dihidrat) (Merck K-90602121), Etanol (%99 Tekel), Etidyum bromür (Sigma E-8751), Hidrojen peroksit (%35 Merck K-22035097), Hidroklorik asit (%35 Merck K-13190114), Metaphor agaroz (FMC 50182), Mineral yağ (Sigma M-5904), Paraokson (Sigma D-9286), Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552), Potasyum hidroksit (Sigma P-1767), Potasyumdihidrojen fosfat (Merck A-741071), Primer dizileri (MBI Fermentas), Proteinaz K (Merck), Restriksiyon enzimleri (NlaIII) (Hsp92II), AlwI (BspPI) (MBI Fermentas), Sodyum dodesil lauryl sulfat (Sigma L-5750), Sodyum hidroksit (Merck C-754962), Sodyum klorür (Carlo Erba 368257), Sodyumbisülfit (Sigma S-9631), Taq polimeraz (Promega), Trizma baz (Sigma T-1503), Xylene cyanol (Sigma X-4126), Xylene orange (Sigma X-0127).

3.3.3.2. Kullanılan Primerler

MTHFR 677 gen bölgesi için kullanılan primer dizileri:

5’-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3’

5’-GGA CGG TGC GGT GAG AGT G-5’

3.3.3.3. Kullanılan Cihazlar

Bioer PCR Cihazı, Otoklav, Etüz, Hot Plate, Dijital görüntüleme sistemi, Elektroforez için güç kaynağı (E-C Apparatus Corporation), Hassas Terazi (Scaltec), Gel Logic 100 Görüntüleme Sistemi, Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı (Elektromag), Mikrodalga Fırın (Philco), Mikrosantrifüj (TDX), pH metre (Hanna), Pipet takımı (Eppendorf), Falkon santrifüj (Hettich), Spektrofotometre (Biochrom-S 2100 diode array spectrophotometer), Su banyosu (Elektromag), Elektroforez Sistemi (E-C 350 MIDICELL).

3.3.3.4. Kullanılan Çözeltiler

3.3.3.4.1 DNA İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler

Eritrosit Parçalama Tamponu

8,74 gram Amonyum klorür, 1 gram Potasyum bikarbonat, 200µl 0,5 molarlık Etilendiamintetraasetat'ın (EDTA) tartımları yapılarak erlen içine alındı. 900 mililitre ddH_2O eklendi ve çözeltinin pH'sı bir normal sodyum hidroksit çözeltisi ile 7.4'e ayarlandı. Daha sonra balon joje içine alınarak 1 litreye tamamlandı. Çözelti ısıya dayanıklı cam şişelere aktarılarak 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra +4°C'de saklandı.

0,5 M Disodyum Etilen Diamin Tetra Asetat (pH: 8.0)

186,1 gram EDTA tartılarak beher içine alındı ve 800 ml ddH_2O eklendikten sonra manyetik karıştırıcı yardımıyla çözündürüldü ve pH'sı sodyum hidroksid çözeltisi ile 8,0'e ayarlanarak ddH_2O ile 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildi.

Lökosit Parçalama Tamponu

25 mililitre 4 molar sodyum klorür ve 50 mililitre 0,5 molar EDTA direkt balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. Çözelti 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra kullanıldı.

9,5 Molar Amonyum Asetat

73,22 gram amonyum asetat tartılarak beher içinde alındı. Üzerine 80 mililitre ddH_2O eklenerek manyetik karıştırıcıda çözdürüldü. Balon jojeye aktarıldı ve ddH_2O ile 100 mililitreye tamamlandı. 0.22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve +4°C'de saklandı.

%10'luk Sodyum dodesil sülfat (SDS)

10 gram sodyum dodesil sülfat tartıldı. SDS tozlarını kaldırmamaya dikkat ederek beher içine alındı ve üzerine 80 militre ddH_2O eklendi. Manyetik karıştırıcı yardımı ile çözündürüldü ve pH'sı 7,2'ye ayarlandı. 0,22 mikronluk filtreden geçirilerek sterilize edildi ve oda ısısında saklandı.

Proteinaz K (20 mg/ml)

20 mg proteinaz K tartılarak steril gode içinde steril ddH_2O ile 1 ml tamamlandı. -20°C'de saklandı.

3.3.3.4.2 Agaroz Jel Elektroforezinde Kullanılan Çözeltiler

Etidyum Bromür (10 mg/ml)

10 mg etidyum bromür tartılarak steril ddH_2O ile 10 mililitreye tamamlandı.

Agaroz Jel Yükleme Tamponu (5x)

20 g Ficoll 400, 1 g SDS, 0.2 ml 0.5 molarlık EDTA, 1 ml 1 molarlık Tris (pH 8,0), 200 mg Brom fenol mavisi, 200 mg Xylen cyanol tartılarak steril ddH_2O ile 100 ml tamamlandı. Oda ısısında saklandı.

50x Tris-Asetik asit-Etilen diamin tetra asetat Tamponu

242 gram Tris baz tartılarak bir behere alındı. Üzerine 57.1 mililitre Glasiyal asetik asit ve 100 ml 0,5 molarlık EDTA ve 800 ml ddH_2O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı. 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

5x Tris-Borik asit-Etilen daimin tetra asetat Tamponu

54 gram Tris baz ve 27,5 gram Borik asit tartılarak beher içine aktarıldı. Üzerine 20 ml 0,5 molarlık EDTA (pH'sı 8,0) ve 800 ml ddH_2O ilave edilerek manyetik karıştırıcıda çözündürüldü. Çözelti balon jojeye aktarılarak 1 litreye tamamlandı ve 120°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edildikten sonra oda ısısında saklandı.

3.3.3.5. DNA incelemesi

DNA İzolasyonu

10 ml periferik kan örneği steril EDTA'lı tüpe alındıktan sonra çalışma için falkon tüpüne aktarıldı. Üzerine 1:3 oranında (30 ml) eritrosit parçalama çözeltisi eklenerek karıştırıldı ve +4°C'de 15 dk bekletildi. +4°C'den çıkarılan örnekler 1500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldı ve pelletleri tamamen süspanse edilerek üzerlerine tekrar 15-20 ml eritrosit parçalama çözeltisi eklendi. Örnekler tekrar +4°C'de 15 dk bekletildikten sonra 1500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek süpernatant kısımları atıldı ve pelletleri süspanse edildi. Süspanse olan pellet üzerine 500µl %10'luk SDS, 50µl proteinaz K (20 mg/ml) ve 9,4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C su banyosunda 1 gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her 1 ml örnek başına 0,37 ml 9,5 M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra yavaşça karıştırıldı ve 3000 rpm'de 25 dk santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarılarak üzerine 1:2 oranında %99'luk absolüt alkol eklendi ve böylece DNA'nın presipitasyonu sağlandı. Yoğunlaşan DNA'nın alkol

yüzeyine çıkması beklendi ve DNA steril bir mikropipet ucuyla alındı. DNA %70'lik alkolde yıkanarak korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisi içinde çözündürüldü. DNA örnekleri +4°C'de muhafaza edildi.

DNA Saflık Tayini

DNA örnekleri Tris-EDTA çözeltisi ile 1/100 oranında sulandırıldı. 260 nm'de DNA'nın ve 280 nm'de RNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans Tris EDTA çözeltisi ile spektrofotometre sıfırlanarak ölçüldü. 260 nm'de okunan absorbans/ 280 nm'de okunan absorbans oranından DNA saflığı saptandı. $O.D_{260}$ / $O.D_{280}$ oranı 1,7-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. Bu oranın altında bir değere sahip olan DNA'lara temizleme işlemi uygulandı.

DNA Konsantrasyonlarının Hesaplanması

Çift iplikli DNA'nın 260 nm'de vermiş olduğu 1 absorbans 50µg/ml dir. Bu temel bilgiden faydalanarak, DNA formülü aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

DNA Konsantrasyonu (µg/ µl)= Sulandırma katsayısı (100)x A_{260} x50

3.3.3.6. PCR ile Metilentetrahidrofolat Redüktaz 677 Gen Polimorfizmlerinin Saptanması

Dördüncü Ekzon Bölgesinin Çoğaltılması İçin Kullanılan Primer Dizileri

MTHFR geninde C677T polimorfizmin gözlendiği 4. ekson bölgesini çoğaltmada kullanılan primerler aşağıdaki nükleotid dizilerine sahiptir. Bu primer dizileri daha önceden İ.Ü Moleküler Tıp Anabilim Dalında yapılan başka çalışmalarda optimize edilip kullanılmış ve uluslararası yayınlarda doğrulanmıştır.

677 İleri (5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3') ve

677 Geri (5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3')

PCR'da Kullanılan Kimyasal Maddeler ve PCR'ın Hazırlanışı

DNA Taq polimeraz enzimi (5U/ µl) (Fermentas EP0402)

PCR reaksiyonunda 1 ünite kullanılacak şekilde 25 µl lik PCR reaksiyonuna eklendi.

dNTP ler (100µmol/ml): (Fermentas R0171) 100mM'lık dNTP'lerden (dATP, dCTP, dGTP ve dTTP) 10'ar µl alınıp 0,2 ml lik tüplere kondu ve üzerlerine 60 µl distile su

eklenerek 100 µl 10 mM lık dNTP karışımı hazırlandı ve -20°C derin dondurucuda saklandı. PCR reaksiyonunda bu stoktan alınan dNTP karışımı kullanıldı.

Toplam reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde Tablo 2-1'deki bileşenler sırasıyla 0,5 ml lik steril tüpe konuldu. 10 örnek çalışılacak ise pipetleme hataları için1, pozitif kontrol için 1 ve negatif kontrol için 1 olmak üzere toplam 13 üzerinden reaksiyon karışımı hazırlandı. PCR karışımı hazırlama işlemlerinin hepsi buz üzerinde soğukta yapıldı.

Tablo 3-2: PCR reaksiyonu için kullanılan kimyasal maddelerin miktarları

	İlk Konsantrasyon	**Son Konsantrasyon**	**Kullanılan Hacim**	**10+3 lük reaksiyon**
Distile su			16,20 µl	210,6 µl
PCR tamponu	10X	1X	2,5 µl	32,5 µl
dNTP	10 mM	200 µM	2 µl	26 µl
İleri primer	100 pmol/ µl	4 pmol/ µl	0,75 µl	9,75 µl
Geri primer	100 pmol/ µl	4 pmol/ µl	0,75 µl	9,75 µl
Mg^{+2}	25 mM	1,5 mM	1,5	19,5 µl
Taq polimeraz	5 U/ µl	1 U	0,3 µl	3,9 µl
DNA		150-250 ng	1 µl	

Taq polimeraz eklendikten sonra hiç vakit kaybetmeden tüp içine konan bileşenlerin iyice karışması için pipetleme işlemi yapıldı. Hemen ardından 0,2 ml lik tüplere 24 µl reaksiyon karışımı dağıtıldı. Her tüpe son olarak 1 µl DNA eklendi ve daha önceden 95°C getirilmş ve beklemeye alınmış PCR cihazına (Techne Mini Thermal Cycler) örnekler hızlı şekilde yerleştirildi ve PCR işlemi başlatıldı.

Kullanılan 677 ileri ve 677 geri primerleri annealing derecesi 58°C sıcaklığında çalışması için optimize edildi.

Tablo 3-3: PCR termal profil şartlarının gösterilmesi

94 °C→ 2 dakika	
94 °C→ 1 dakika	30 döngü
58 °C→ 1 dakika	
72 °C→ 1 dakika	
72 °C→ 5 dakika	

Agaroz Jel Elektroforezi

54 g Tris base (Sigma T-8524) ve 27,5 g borik asit (Sigma B-6768) tartılarak 800 ml distile suda çözüldü. Üzerie 20 ml 0,5 M EDTA (pH:8,0) ilave edildikten sonra 1000 ml'ye tamamlandı. Elektroforezde stok 5X TBE tamponundan 0,5X TBE hazırlanarak kullanıldı. Yükleme tamponu (loading buffer) olarak %40 sükroz+ %0,25 bromfenol mavisi karışımı kullanıldı.

%2'lik Agaroz Jelin Hazırlanışı

0,6 g agaroz (Sigma) tartılarak erlen içine konuldu. üzerine son hacim 30 ml olacak şekilde 0,5X TBE tamponu eklenerek, tampon içerinde kaynatma yolu (mikrodalga fırın) ile çözdürüldü. Erlenin sıcaklığı elle tutabilecek sıcaklığa (50-55 °C) düştüğünde çözülmüş agaroz jel içine 1,8 µl etidyum bromür (10 mg/ml) ilave edildi. Hazırlanan jel yatay mini jel yatağı içine döküldü ve içine yükleme cepleri oluşması için tarak yerleştirilerek donması beklendi. Jel donduktan sonra tarak dikkatlice uzaklaştırılarak örnek yüklenmesi için agaroz jel uygun hale getirildi.

PCR ürünlerinin %2'lik Agaroz Jele Yüklenmesi

%2'lik agaroz jel hazırlandıktan sonra 0,5X TBE tamponu içeren mini jel tankı içine uygun şekilde konuldu. Agaroz jelin üzerinde 2-3 mm yüksekliğinde 0,5 X TBE olacak şekilde tampon eklendi. 5µl PCR ürününe, 1µl yükleme tamponu (6X) eklenerek pipetleme yapılarak karıştırıldı. 6 µl örnek karışımının ceplere sırasıyla yüklemesi yapıldı. Yükleme işleminden sonra jel tankının kapağı kapatıldı. Güç kaynağı (E-C apparatus Corporation, E-C4000P) 80 miliamper 25 voltda iken elektroforez jel yürümesi gerçekleştirildi.

PCR Ürünlerinin Kontrolü

4.exon bölgesi PCR ürünü oluşup oluşmadığının kontrolü için PCR tüpünden alınan 5 µl PCR ürünü 1 µl yükleme tamponu ile karıştırılarak yukarda tanımlanan elektroforez sisteminde yürütüldü. Yürütme işleminden sonra jel ultraviole ışık (~304 nm dalga boyunda) altında PCR reaksiyonu sonucu 198 bp lik ürün elde edilmesi beklendi.

Dördüncü Ekson Bölgesinin PCR Ürünlerinde Hinf 1 Enzim Kesimi

Hinf 1 kesim enzimi (10 U/µl): (Fermentas ER0801) Hinf 1 enzimi 10X Buffer R (Fermentas BR5) ve Buffer Tango tamponuyla (Fermentas RY5) birlikte kullanıldı. PCR ürünü saptanmış örneklerden toplam hacmi 15 µl olacak şekilde restriksiyon enzim kesim karışımı aşağıda belirtilen çözelti ve Hinf 1 enzimi sırasıyla eklendi (Tablo 3-4).

Tablo 3-4: Hinf 1 enzim kesiminde kullanılan kimyasal maddeler ve miktarları

Kimyasallar	Stok Konsantrasyon	Kullanılan Konsantrasyon	Son Hacim
PCR ürünü			10 µl
Distile su			3,3
Buffer R tamponu	10X	1X	0,7 µl
Buffer Tango tamponu	10X	1X	0,7 µl
Hinf 1	10 U/µl	0,125 U/µl	0,3 µl

Toplam: **15 µl**

0,2 ml'lik tüplerde olan karışım 37°C de 2 saat süreyle kesim işlemi yapılmak üzere PCR aletine yerleştirildi.

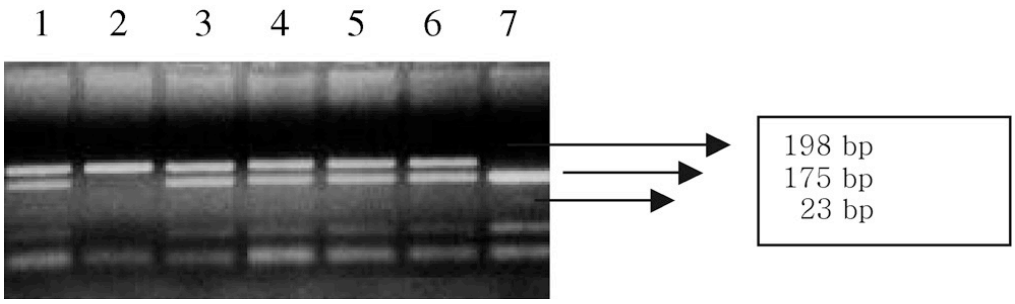
Hinf 1 Enzim Kesim Ürünlerinin Değerlendirilmesi ve Kontrolü

Hinf 1 enzimi ile kesilen PCR ürününden 9µl ve yükleme tamponundan 1,8 µl alınarak karıştırılıp %2 lik agaroz jeldeki kuyulara yükleme yapıldı. Kesim ürünleri (Fermantes PUC 8 marker) DNA moleküler marker ile birlikte yürütüldü. Yürütme sonrası jel üzerindeki bantlar, ultraviole ışık (~304 nm dalga boyunda) altında incelendi.

Hinf 1 Enzim Kesimi Değerlendirmesi

C677T mutasyon varlığında, ekson 4 bölgesinde Hinf 1 kesim bölgesi oluşur. C677T mutasyon içermeyen PCR ürünleri 198 baz çifti büyüklüğünde tek bant verirken, homozigot C677T mutasyonu içeren PCR ürünleri, enzim kesimi sonrası tek bant yerine 175 ve 23 baz çifti büyüklüğünde 2 bant verir. Dolayısıyla Hinf 1 enzim kesim reaksiyonu sonrası gözlenen 198 baz çifti büyüklüğündeki bant, C677T mutasyonu olmadığının kanıtıdır. 198, 175 ve 23 baz çifti büyüklüğünde 3 bant, heterozigot C677T mutasyonunun kanıtıdır. 175 ve 23 baz çifti büyüklüğünde 2 bant, homozigot C677T mutasyonunun kanıtıdır. Hinf 1 enzim kesiminde reaksiyonun pozitif kontrolü olarak daha önce enzim kesimi yapılarak homozigot C677T mutasyonu bulunan PCR ürünü kullanıldı.

Şekil 3-1: Hinf 1 enzim kesim sonrası oluşan DNA parçalarının %2 agaroz jelde çıkan bant şeklinin görüntüsü



3.3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanılmıştır. $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Genotip ve allellerin görülme sıklığının, gruplar arası farklılıklarının değerlendirilmesinde Chi-square testi, oral ülserler ile ilişkili ölçümsel değerlerin karşılaştırılmasında Student's t-testi ve Anova kullanılmıştır. Analize dahil edilen birey sayısının az olduğu, dağılımın normal olmadığı durumlarda durumlarda Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan RAS hastalarından ve anamnezinde aft öyküsü olmayan kontrol grubu bireylerinden alınan periferik kan örneklerinde MTHFR C677T gen polimorfizmleri incelenmiş ve RAS ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamıza katılan 90 RAS hastasının 51'i kadın, 39'u erkek olup, yaş ortalaması kadınlarda 39,03±12,69 erkeklerde 38,58±11,39 idi. Kontrol grubunda yer alan 87 bireyin 48'i kadın, 39'u erkek olup, yaş ortalaması kadınlarda 39,70±12,32 erkeklerde 42,89±12,71 idi. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1: RAS hastalarının ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

		RAS grubu	Kontrol grubu	p
Cinsiyet	**Kadın**	51 (%56,7)	48 (%55,1)	0,841*
	Erkek	39 (%43,3)	39 (%44,9)	
	Toplam	90 (%100)	87 (%100)	
Ortalama yaş (yıl)	**Kadın**	39,03±12,69	39,70±12,32	0,217**
	Erkek	38,58±11,39	42,89±12,71	

*Chi-square **Student's t-testi

RAS hastalarının eğitim yılı ortalaması 7,83±4,64 iken kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması 8,39±4,52 olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim yılı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,424).

RAS hastaları ve kontrol grubu bireylerinin meslek grupları karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS hastaları ve kontrol grubunun, meslek gruplarının karşılaştırması Tablo 4-2'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2: RAS hastaları ve kontrol grubunun meslek grupları

Meslek grupları	RAS grubu	Kontrol grubu
İşçi	26 (%28,9)	34 (%39,1)
Memur-Kadrolu Personel	10 (%11,1)	10 (%11,5)
Ev hanımı-İşsiz-Emekli	34 (%37,8)	33 (%38)
Serbest meslek	12 (%13,3)	7 (%8,0)
Öğrenci	8 (%8,9)	3 (%3,4)
Toplam	90 (%100)	87 (%100)

RAS hastaları ve kontrol grubu, sistemik hastalıklar açısından incelendiğinde, RAS grubunun %30'unda (n:27), kontrol grubunun ise %39,1'inde (n:34) aft etyopatogenezi ile ilişkisi olmayan sistemik bir hastalık olduğu belirlenmiştir. RAS hastaları ve kontrol grubu sistemik hastalıklar açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). RAS hastaları ve kontrol grubunun sistemik hastalıklarının karşılaştırması Tablo 4-3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-3: RAS hastaları ve kontrol grubunun sistemik hastalıkları

Sistemik Hastalıklar	RAS grubu (n:90)	Kontrol grubu (n:87)
Kalp-damar hastalıkları	9 (%10,0)	8 (%9,2)
Sindirim sistemi problemleri	11 (%12,2)	12 (%13,8)
Sinir sistemi hastalıkları	3 (%3,3)	3 (%3,4)
Diyabet	2 (%2,2)	2 (%2,3)
Sağlıklı bireyler	63 (%70,0)	53 (%60,9)
Kalp-damar hastalıkları ve Sindirim sistemi problemleri	0 (%0,0)	4 (%4,6)
Kalp-damar hastalıkları ve Sinir sistemi hastalıkları	1 (%1,1)	1(%1,1)
Kalp-damar hastalıkları ve Diyabet	1 (%1,1)	3 (%3,4)
Sindirim sistemi problemleri ve Sinir sistemi hastalıkları	0(%0,0)	1 (%1,1)

RAS grubundaki hastaların %15,6'sı (n:14) kontrol grubundaki bireylerin ise %41,4'ü (n:36) sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından, RAS ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p:0,000) bulunmuştur. Bu sonuç, sigara kullanımının RAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermektedir. RAS hastalarının ve kontrol grubunun sigara kullanım alışkanlıkları Tablo 4-4'de gösterilmiştir.

Tablo 4-4: RAS hastalarının ve kontrol grubunun sigara kullanım alışkanlıkları

		RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Sigara Kullanımı	**Var**	14 (%15,6)	36 (%41,4)	**0,000**
	Yok	76 (%84,4)	51 (%58,6)	
	Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS grubu ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS hastalarının ve kontrol grubunun alkol kullanım alışkanlıkları tablo 4-5'de gösterilmiştir.

Tablo 4-5: RAS hastalarının ve kontrol grubunun alkol kullanım alışkanlıkları

		RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Alkol Kullanımı	**Var**	11 (%12,2)	7 (%8)	0,358
	Yok	79 (%87,8)	80 (%92)	
	Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS grubu, hastalığının süresi açısından incelendiğinde ortalama süre, kadın hastalarda 8,24±7,43 yıl erkek hastalarda 7,15±6,09 yıl olarak hesaplanmıştır. RAS hastalığının süresi açısından kadın ve erkek bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

RAS hastalarının %41,1'inde (n:37) lezyonların iyileşme süresinin 7 günden az olduğu, %43,3'ünde (n:39) iyileşme süresinin 7-14 gün, %15,6'sında (n:14) ise iyileşme süresinin 14 günden uzun olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre ortalama iyileşme süreleri incelendiğinde RAS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır (p>0,05). Aftöz lezyonların cinsiyete göre ortalama iyileşme süreleri Tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Tablo 4-6: RAS hastalarında lezyonların ortalama iyileşme süreleri

İyileşme Süresi	Kadın	Erkek	Toplam	p*
3-7 gün	22 (%43,1)	15 (%38,5)	37 (%41,1)	0,635
7-14 gün	20 (%39,2)	19 (%48,7)	39 (%43,3)	
>14 gün	9 (%17,7)	5 (%12,8)	14 (%15,6)	
Toplam	51 (%100)	39 (%100)	90 (%100)	

*Chi-square

RAS hastalarının ortalama VAS değerleri, kadınlarda 8,7±2,07 erkeklerde 8,5±2,16 olarak hesaplanmıştır. Ortalama VAS değeri açısından kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

RAS hastalarının tedavi amacıyla kullandıkları ilaçlar incelendiğinde, %11,1'inin (n:10) sadece topikal steroid kullandığı, %12,22'sinin (n:11) sadece ağız gargaraları kullandığı, %3,3'ünün (n:3) sadece sistemik antibiyotik kullandığı, %47,8'inin (n:43) ise birden fazla ilacı aynı anda kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %25,6'sı (n:23) hiçbir ilaç kullanmamaktadır. RAS hastaları tedavi için kullandıkları ilaçlar açısından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS hastalarının tedavi amacıyla kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4-7'de gösterilmiştir.

Tablo 4-7: RAS hastalarının tedavi amacıyla kullandıkları ilaçlar

Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar	RAS grubu
Topikal Steroid	10 (%11,1)
Ağız gargaraları	11 (%12,2)
Sistemik antibiyotik	3 (%3,3)
Birden fazla ilacı aynı anda kullananlar	43 (%47,8)
İlaç kullanmayanlar	23 (%25,6)
Toplam	90 (%100)

RAS grubu hastalarının %51,1'inde (n:46) ailede RAS öyküsü varken bu oran kontrol hastalarında %20,7 (n:18) olarak bulunmuştur. RAS grubu ve kontrol grubu aile öyküsü açısından karşılaştırıldığında, RAS grubunda, pozitif aile öyküsü varlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0,000). RAS grubu ve kontrol grubunun ailede RAS öyküsü Tablo 4-8'de gösterilmiştir.

Tablo 4-8: RAS grubu ve kontrol grubunun ailede RAS öyküsü

		RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Ailede RAS öyküsü	**Var**	46 (%51,1)	18 (%20,7)	**0,000**
	Yok	44 (%48,9)	69 (%79,3)	
	Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubunun diş fırçalama sıklıklarına göre ağız bakım alışkanlıkları karşılaştırıldığında, RAS grubunda diş fırçalama sıklığının kısmen daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0,05). RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız bakım alışkanlıkları Tablo 4-9'da gösterilmiştir.

Tablo 4-9: RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız bakım alışkanlıkları

Ağız Bakım Alışkanlıkları	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düzenli diş fırçalama alışkanlığı yok	8 (%8,9)	4 (%4,6)	0,068
Günde 1 defa	39 (%43,3)	53(%60,9)	
≥ Günde 2 defa	43 (%47,8)	30 (%34,4)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubunun kendi ağız sağlıklarını nasıl değerlendirdikleri incelendiğinde, RAS grubu hastalarının ağız sağlıklarını, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kötü olarak değerlendirdikleri görülmüştür (p:0,001). RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız sağlığı değerlendirmeleri Tablo 4-10'da gösterilmiştir.

Tablo 4-10: RAS hastaları ve kontrol grubunun ağız sağlığı değerlendirmeleri

Ağız Sağlığı	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Kötü	60 (%66,7)	29(%33,4)	**0,001**
Orta	23(%25,6)	36(%41,4)	
İyi	7(%7,7)	22(%25,2)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastalarının USS değerleri incelendiğinde kadın ve erkek hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS grubundaki ortalama USS değerleri Tablo 4-11'de gösterilmiştir.

Tablo 4-11: RAS hastalarının ortalama USS değerleri

	Kadın	Erkek	p*
Ortalama USS değeri	9,17±2,76	8,64±3,00	0,383

*Student's t-testi

RAS hastaları ve kontrol grubu hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında, RAS hastalarının hemoglobin değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde olduğu ve istatistiksel olarak sınırda anlamlılığa ulaştığı görülmüştür (p:0,051). RAS ve kontrol grubunda hemoglobin değerleri yüksek hasta bulunmamıştır. RAS hastaları ve kontrol grubunun hemoglobin değerlerinin karşılaştırması Tablo 4-12'de gösterilmiştir.

Tablo 4-12: RAS hastaları ve kontrol grubunun hemoglobin değerlerinin karşılaştırması

Hemoglobin değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük (<12 g/dL)	10 (%11,1)	3 (%3,4)	**0,051**
Normal (12-18 g/dL)	80 (%88,9)	84 (%96,6)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubu hematokrit değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmadığı görülmüştür (p>0,05). Her iki grupta da hematokrit değerleri yüksek hasta bulunmamıştır. RAS hastaları ve kontrol grubunun hematokrit değerlerinin karşılaştırması Tablo 4-13'de gösterilmiştir.

Tablo 4-13: RAS hastaları ve kontrol grubunun hematokrit değerlerinin karşılaştırması

Hematokrit değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük (<%37)	11 (%12,2)	4 (%4,6)	0,069
Normal (%37-50)	79 (%87,8)	83 (%95,4)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubu, serum demir değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış (p>0,05) ve her iki grupta da serum demir değerleri yüksek hasta tespit edilmemiştir. RAS hastaları ve kontrol grubunun serum demir değerleri Tablo 4-14'de gösterilmiştir.

Tablo 4-14: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum demir değerleri

Serum demir değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük (<50µg/dL)	14 (%15,6)	10 (%11,5)	0,430
Normal (50-175µg/dL)	76 (%84,4)	77 (%88,5)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubu, total demir bağlama kapasitesi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS hastaları ve kontrol grubunun TDBK değerleri Tablo 4-15'de gösterilmiştir

Tablo 4-15: RAS hastaları ve kontrol grubunun TDBK değerleri

TDBK değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük(<250 µg/dL)	2 (%2,2)	1(%1,1)	0,827
Normal (250-410 µg/dL)	82 (%91,1)	81 (%93,1)	
Yüksek (>410 µg/dL)	6 (%6,7)	5 (%5,7)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubu, serum ferritin değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış (p>0,05) ve her iki grupta da serum ferritin değerleri yüksek hasta tespit edilmemiştir. RAS hastaları ve kontrol grubunun serum ferritin değerleri Tablo 4-16'da gösterilmiştir.

Tablo 4-16: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum ferritin değerleri

Serum ferritin değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük **<13 ng/mL (Kadın) <30 ng/mL (Erkek)**	8 (%8,9)	7 (%8)	0,840
Normal **13-150 ng/mL (Kadın) 30-400 ng/mL (Erkek)**	82 (%91,1)	80 (%92)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS grubu ve kontrol grubu serum folik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında, RAS hastalarının serum folik asit değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olma eğiliminde olduğu ve istatistiksel olarak sınırda anlamlılığa ulaştığı görülmüştür (p:0,054). RAS ve kontrol grubunda serum folik asit değerleri yüksek hasta tespit edilmemiştir. RAS hastaları ve kontrol grubunun serum folik asit değerleri Tablo 4-17'de gösterilmiştir.

Tablo 4-17: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum folik asit değerleri

Serum folik asit değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük (<3 ng/mL)	16 (%17,8)	7 (%8,0)	**0,054**
Normal (3-17,5 ng/mL)	74 (%82,2)	80 (%92,0)	
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

RAS hastaları ve kontrol grubu, serum vit B12 değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunda serum vit B12 değerleri yüksek hasta tespit edilmemiştir. RAS hastaları ve kontrol grubunun serum vit B12 değerleri Tablo 4-18'de gösterilmiştir.

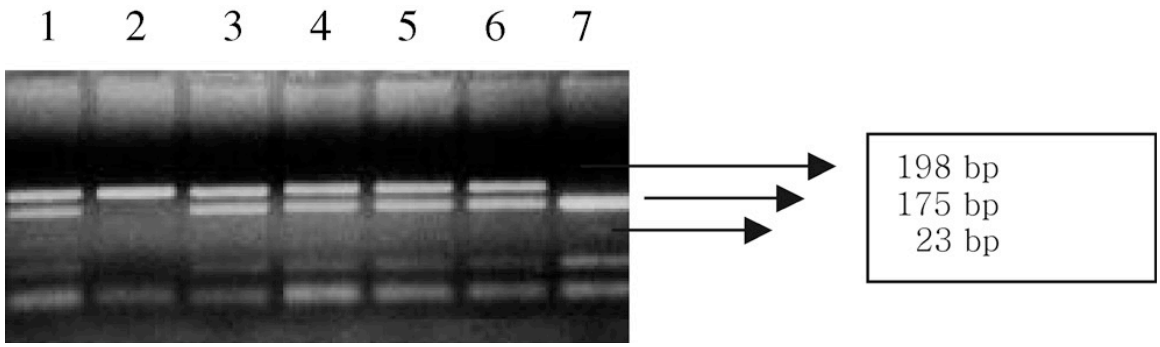
Tablo 4-18: RAS hastaları ve kontrol grubunun serum vit B12 değerleri

Serum vitamin B12 değeri	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Düşük (<191pg/mL)	14 (%15,6)	17 (%19,5)	
Normal (191-663 pg/mL)	76 (%84,4)	70 (%80,5)	0,486
Toplam	90 (%100)	87 (%100)	

*Chi-square

Çalışmamızda yer alan 51'i kadın, 39'u erkek toplam 90 hasta ve 48'i kadın, 39'u erkek toplam 87 kontrol grubu bireylerine ait MTHFR 677 genotip ve allel dağılımları Tablo 4-19'da gösterilmiştir. Her iki grup ve cinsiyet arasında, genotip dağılımı, C ve T alleli taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). MTHFR 677 genotiplerine ait agaroz jel görüntüleri Şekil 4-1'de gösterilmiştir.

Şekil 4-1: MTHFR 677 genotiplerine ait agaroz jel görüntüleri



Tablo 4-19: Hasta ve kontrol grubu bireylerine ait MTHFR C677T genotip ve allel dağılımları

Genotip ve allel dağılımları	RAS grubu (n:90)		Kontrol grubu (n:87)		p*
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
CC	30 (%58,8)	16 (%41,0)	31 (%64,58)	18 (%46,15)	0,784
CT	16 (%31,4)	19 (%48,7)	14 (%29,16)	16 (%41,02)	
TT	5 (%9,8)	4 (%10,3)	3 (%6,26)	5 (%12,83)	
C+	46 (%90,2)	35 (%89,7)	45 (%93,74)	34 (%87,17)	0,856
C-	5 (%9,8)	4 (%10,3)	3 (%6,26)	5 (%12,83)	
T+	21 (%41,2)	23 (%49,0)	17(%35,42)	21(%53,85)	0,487
T-	30 (%58,8)	16 (%41,0)	31 (%64,58)	18 (%46,15)	
Toplam	51 (%100)	39 (%100)	48 (%100)	39 (%100)	

*Chi-square

RAS grubu ve kontrol grubunun yaşa göre genotip dağılımları karşılaştırıldığında, TT genotipe sahip bireylerin yaş ortalamasının, CC ve CT genotiplilere göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p>0,05). Genotip dağılımlarına göre RAS grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları Tablo 4-20'de gösterilmiştir.

Tablo 4-20: Genotip dağılımlarına göre RAS grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları

Genotip	Yaş Ortalaması (yıl)		p*
	RAS grubu	Kontrol grubu	
CC	38,84±11,58	39,40±18,84	0,816
CT	36,60±11,28	42,40±12,41	0,053
TT	47,55±14,85	47,00±16,13	0,942

*Student's t-testi

RAS grubu ve kontrol grubunun sistemik hastalıklarına göre genotip dağılımları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05).

RAS ve kontrol gruplarının sigara kullanma alışkanlıklarına göre genotip dağılımları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun sigara kullanma alışkanlıklarına göre genotip dağılımları Tablo 4-21'de gösterilmiştir.

Tablo 4-21: RAS ve kontrol gruplarının sigara kullanma alışkanlıklarına göre genotip dağılımları

Sigara Kullanımı	Genotip	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
Var	CC	10 (%71,4)	21 (%58,3)	0,468
	CT	4 (%28,6)	12 (%33,3)	
	TT	0 (%0)	3 (%8,3)	
	Toplam	14 (%100)	36 (%100)	
Yok	CC	36 (%47,4)	28 (%54,9)	0,706
	CT	31 (%40,8)	18 (%35,3)	
	TT	9 (%11,8)	5 (%9,8)	
	Toplam	76 (%100)	51 (%100)	

*Chi-square

RAS ve kontrol gruplarının alkol kullanma alışkanlıklarına göre genotip dağılımları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05).

RAS grubunda genotip dağılımlarına göre RAS hastalığının ortalama süresi incelendiğinde, TT genotipli RAS hastalarında, ortalama hastalık süresinin kısmen daha uzun olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p>0,05). RAS grubunda genotip dağılımlarına göre hastalığının ortalama süreleri Tablo 4-22'de gösterilmiştir.

Tablo 4-22: Genotip dağılımlarına göre RAS hastalığının ortalama süreleri

Genotip dağılımları	Hastalık Süresi (Ortalama- yıl)	p*
	RAS grubu	
CC	7,22±6,43	0,371
CT	7,51±6,56	
TT	11,55±9,54	

*Anova

RAS grubunda genotip dağılımlarına göre, iyileşme süresi ve VAS değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p>0,05).

RAS ve kontrol gruplarının genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre ailede RAS öyküsü incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre ailede RAS öyküsü Tablo 4-23'de gösterilmiştir.

Tablo 4-23: RAS ve kontrol gruplarının genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre ailede RAS öyküsü

Ailede RAS öyküsü	Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu	Kontrol grubu	p*
VAR	**CC** **CT** **TT**	25 (%54,3) 17 (%37,0) 4 (%8,7)	12 (%66,7) 5 (%27,8) 1 (%5,5)	0,664
	Toplam	46 (%100)	18 (%100)	
	C+ **C-**	42 (%91,3) 4 (%8,7)	17 (%94,4) 1 (%5,6)	0,674
	Toplam	46 (%100)	18 (%100)	
	T+ **T-**	21 (%45,7) 25 (%54,3)	6 (%33,3) 12 (%66,7)	0,370
	Toplam	46 (%100)	18 (%100)	
YOK	**CC** **CT** **TT**	21 (%47,7) 18 (%40,9) 5 (%11,4)	37 (%53,6) 25 (%36,2) 7 (%10,2)	0,829
	Toplam	44 (%100)	69 (%100)	
	C+ **C-**	39 (%88,6) 5 (%11,4)	62 (%89,9) 7 (%10,1)	0,838
	Toplam	44 (%100)	69 (%100)	
	T+ **T-**	23 (%52,3) 21 (%47,7)	32 (%46,4) 37 (%53,6)	0,568
	Toplam	44 (%100)	69 (%100)	

*Chi-square

RAS grubunda genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre USS değerleri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Genotip ve allel dağılımına göre USS değerleri Tablo 4-24'de gösterilmiştir.

Tablo 4-24: RAS grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre USS değerleri

Genotip	USS değerleri	p
CC	9,04±2,89	
CT	8,82±2,64	*0,812
TT	8,88±3,82	
C+	8,95±2,76	**0,952
C-	8,88±3,82	
T+	8,84±2,86	**0,739
T-	9,04±2,89	

*Anova ** Student's t-testi

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre hemoglobin değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre hemoglobin değerleri Tablo 4-25'de gösterilmiştir.

Tablo 4-25: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre hemoglobin değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu hemoglobin değerleri (n:90)			Kontrol grubu hemoglobin değerleri (n: 87)		
	Düşük (<12 g/dL)	Normal (12-18 g/dL)	p*	Düşük (<12 g/dL)	Normal (12-18 g/dL)	p*
CC	6 (%13)	40 (%87)		2 (%4,1)	47 (%95,9)	
CT	2 (%5,7)	33 (%94,3)	0,312	1 (%3,3)	29 (%96,7)	0,841
TT	2 (%22,2)	7 (%77,8)		0 (%0)	8 (%100)	
C+	8 (%9,9)	73 (%90,1)	0,264	3 (%3,8)	76 (%96,2)	0,575
C-	2 (%22,2)	7 (%77,8)		0 (%0)	8 (%100)	
T+	4 (%9,1)	40 (%90,9)	0,551	1 (%4,1)	37 (%95,9)	0,713
T-	6 (%13)	40 (%87)		2 (%2,6)	47 (%97,4)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre hematokrit değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre hematokrit değerleri Tablo 4-26'de gösterilmiştir.

Tablo 4-26: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına gore hematokrit değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu hematokrit değerleri (n: 90)			Kontrol grubu hematokrit değerleri (n: 87)		
	Düşük (<%37)	Normal (%37-50)	p*	Düşük (<%37)	Normal (%37-50)	p*
CC	6 (%13)	40 (%87)		3 (%6,1)	46 (%93,9)	
CT	3 (%8,6)	32 (%91,4)	0,521	1 (%3,3)	29 (%96,7)	0,686
TT	2 (%22,2)	7 (%77,8)		0 (%0)	8 (%100)	
C+	9 (%11,1)	72 (%88,9)	0,334	4 (%5,1)	75 (%94,9)	0,515
C-	2 (%22,2)	7 (%77,8)		0 (%0)	8 (%100)	
T+	5 (%11,4)	39 (%88,6)	0,808	1 (%2,6)	37 (%97,4)	0,441
T-	6 (%13)	40 (%87)		3 (%6,1)	46 (%93,9)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre serum demir değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum demir değerleri Tablo 4-27'de gösterilmiştir.

Tablo 4-27: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum demir değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu serum demir değerleri (n: 90)			Kontrol grubu serum demir değerleri (n: 87)		
	Düşük (<50µg/dL)	Normal (50-175µg/dL)	p*	Düşük (<50µg/dL)	Normal (50-175µg/dL)	p*
CC	5 (%10,9)	41 (%89,1)		5 (%10,2)	44 (%89,8)	
CT	7 (%20)	28 (%80)	0,449	4 (%13,3)	26 (%86,7)	0,910
TT	2 (%22,2)	7 (%77,8)		1 (%12,5)	7 (%87,5)	
C+	12 (%14,8)	69 (%85,2)	0,561	9 (%11,4)	70 (%88,6)	0,925
C-	2 (%22,2)	7 (%77,8)		1 (%12,5)	7 (%87,5)	
T+	9 (%20,5)	35 (%79,5)	0,210	5 (%13,2)	33 (%86,8)	0,668
T-	5 (%10,9)	41 (%89,1)		5 (%10,2)	44 (%89,8)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre TDBK değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre TDBK değerleri Tablo 4-28'de gösterilmiştir.

Tablo 4-28: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre TDBK değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu TDBK değerleri (n: 90)				Kontrol grubu TDBK değerleri (n: 87)			
	Düşük (<250 µg/dL)	Normal (250-410 µg/dL)	Yüksek (>410 µg/dL)	p*	Düşük (<250 g/dL)	Normal (250-410 µg/dL)	Yüksek (>410 µg/dL)	p*
CC	1 (%2,2)	42 (%91,3)	3 (%6,5)		1 (%2)	45 (%91,8)	3 (%6,1)	
CT	0 (%0)	32 (%91,4)	3 (%8,6)	0,311	0 (%0)	29 (%96,7)	1 (%3,3)	0,772
TT	1 (%11,1)	8 (%88,9)	0 (%0)		0 (%0)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
C+	1 (%1,2)	74 (%91,4)	6 (%7,4)	0,121	1 (%1,3)	74 (%93,7)	4 (%5,1)	0,660
C-	1 (%11,1)	8 (%88,9)	0 (%0)		0 (%0)	7 (%87,5)	1 (%12,5)	
T+	1 (%2,3)	40 (%90,9)	3 (%6,8)	0,998	0 (%0)	36 (%94,7)	2 (%5,3)	0,663
T-	1 (%2,2)	42 (%91,3)	3 (%6,5)		1 (%2)	45 (%91,8)	3 (%6,1)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre serum ferritin değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında genotip dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum ferritin değerleri Tablo 4-29'de gösterilmiştir.

Tablo 4-29: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum ferritin değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu serum ferritin değerleri (n: 90)			Kontrol grubu serum ferritin değerleri (n: 87)		
	Düşük <13 ng/mL (Kadın) <30 ng/mL (Erkek)	Normal 13-150 ng/mL (Kadın) 30-400 ng/mL (Erkek)	p	Düşük <13 ng/mL (Kadın) <30 ng/mL (Erkek)	Normal 13-150 ng/mL (Kadın) 30-400 ng/mL (Erkek)	p
CC	4 (%8,7)	42 (%91,3)		3 (%6,1)	46 (%93,9)	
CT	4 (%11,4)	31 (%88,6)	0,560	2 (%6,7)	28 (%93,3)	0,180
TT	0 (%0)	9 (%100)		2 (%25)	6 (%75)	
C+	8 (%9,9)	73 (%90,1)	0, 323	5 (%6,3)	74 (%93,7)	0,064
C-	0 (%0)	9 (%100)		2 (%25)	6 (%75)	
T+	4 (%9,1)	40 (%90,9)	0,947	4 (%10,5)	34 (%89,5)	0,454
T-	4 (%8,7)	42 (%91,3)		3 (%6,1)	46 (%93,9)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımına göre serum folat değerleri karşılaştırıldığında, RAS grubunda CC ve CT genotipe sahip bireylerin serum folat seviyelerinin, TT genotipli bireylere oranla normal seviyelerde olma eğiliminde olduğu ve RAS grubunda TT genotipe sahip düşük folat seviyeli birey sayısının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p:0,039). Allel dağılımı açısından incelendiğinde ise serum folat düzeyleri normal olan RAS hastalarında C allel taşıyıcılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p:0,027). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum folat değerleri Tablo 4-30'da gösterilmiştir.

Tablo 4-30: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum folat değerleri

Genotip ve allel dağılımı	**RAS grubu serum folat değerleri (n: 90)**			**Kontrol grubu serum folat değerleri (n: 87)**		
	Düşük (<3 ng/ml)	**Normal (3-17,5 ng/ml)**	**p**	**Düşük (<3 ng/ml)**	**Normal (3-17,5 ng/ml)**	**p**
CC	9 (%19,6)	37 (%80,4)		5 (%10,2)	44 (%89,8)	
CT	3 (%8,6)	32 (%91,4)	**0,039**	2 (%6,7)	28 (%93,3)	0,581
TT	4 (%44,4)	5 (%55,6)		0 (%0)	8 (%100)	
C+	12 (%14,8)	69 (%85,2)	**0,027**	7 (%8,9)	72 (%91,1)	0,380
C-	4 (%44,4)	5 (%55,6)		0 (%0)	8 (%100)	
T+	7 (%15,9)	37 (%84,1)	0,650	2 (%5,3)	36 (%94,7)	0,401
T-	9 (%19,6)	37 (%80,4)		5 (%10,2)	44 (%89,8)	

*Chi-square

RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre serum vit B12 değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum vit B12 değerleri Tablo 4-31'de gösterilmiştir.

Tablo 4-31: RAS ve kontrol grubunun genotip ve allel dağılımlarına göre serum vit B12 değerleri

Genotip ve allel dağılımı	RAS grubu serum vit B12değerleri (n: 90)			Kontrol grubu serum vit B12değerleri (n: 87)		
	Düşük (<191 pg/ml)	Normal (191-663 pg/ml)	p	Düşük (<191 pg/ml)	Normal (191-663 pg/ml)	p
CC	7 (%15,2)	39 (%84,8)		10 (%20,4)	39 (%79,6)	
CT	4 (%11,4)	31 (%88,6)	0,269	7 (%23,3)	23 (%76,7)	0,326
TT	3 (%33,3)	6 (%66,7)		0 (%0)	8 (%100)	
C+	11 (%13,6)	70 (%86,4)	0,121	17 (%21,5)	62 (%78,5)	0,144
C-	3 (%33,3)	6 (%66,7)		0 (%0)	8 (%100)	
T+	7 (%15,9)	37 (%84,1)	0,928	7 (%18,4)	31 (%81,6)	0,817
T-	7 (%15,2)	39 (%84,8)		10 (%20,4)	39 (%79,6)	

*Chi-square

5. TARTIŞMA

RAS tüm dünya çapında oldukça sık görülen, oral mukozada herhangi bir sistemik hastalığın belirtisi olmadan çıkan ve tekrarlayan aftöz ülserasyonlar ile karakterize bir hastalıktır. İnsidansı genelde %20 olarak kabul edilmekle birlikte, populasyonun demografik özelliklerine göre bu oran %5-60 arasında değişebilmektedir. Ülserler ilk olarak çocukluk veya ergenlik döneminde başlar ve lezyonların %60-85'i gibi büyük bir kısmı 30 yaşın altında ortaya çıkar. Batı toplumlarında RAS prevalansının daha yüksek olduğu, sosyo-ekonomik ve kültürel düzeyi yüksek kişilerde, aşırı stresli bireylerde ve erkeklere göre kadınlarda hastalığa daha sık rastlandığı bildirilmiştir (Brody ve ark. 1969, Miller ve ark. 1977(b), Fitzpatrick ve ark. 1987, Scully ve ark. 1989).

RAS'ın dağılım ve sıklığının incelendiği, 651 tıp, dişhekimliği, veterinerlik ve hemşirelik öğrencisinin katıldığı, 12 yıllık retrospektif bir çalışmada, RAS'ın şiddet ve dağılımının öğrencilik yıllarında daha fazla olduğu ve zamanla azalma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (Miller ve ark. 1977(b)). McCullough ve ark. 209 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, RAS'ın gençlerde daha sık görüldüğünü vurgulamışlardır (McCullough ve ark. 2007). Öğrencilerin sosyo-ekomik düzeyi ile, RAS sıklığı ve şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir çalışmada, sosyo-ekonomik seviyesi yüksek gruplarda RAS sıklığının da yüksek olduğu bulunmuş, ancak RAS'ın şiddeti ile sosyo-ekonomik seviye arasında herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (Ship 1966).

Çalışmamıza katılan 90 RAS hastasının 51'i kadın, 39'u erkek olup, yaş ortalaması kadınlarda 39,03±12,69 erkeklerde 38,58±11,39 idi. Kontrol grubunda yer alan 87 bireyin 48'i kadın, 39'u erkek olup, yaş ortalaması kadınlarda 39,70±12,32 erkeklerde 42,89±12,71 idi. Hasta ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MTHFR gen polimorfizminin incelendiği tez çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu bireylerinin yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikte olmasına dikkat edildiğinden bulgularımız RAS hastalarının yaş ve cinsiyetleri ile ilgili genel literatür bilgilerinden farklı bulunmuştur.

Çalışmamıza katılan RAS hastalarının eğitim yılı ortalaması 7,83±4,64 yıl kontrol grubunun eğitim yılı ortalaması ise 8,39±4,52 yıl olarak hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim yılı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Eğitim yılı ortalamalarının yüksek olmaması ve gruplar

arasındaki farkın anlamlı olmaması, araştırmamıza katılan bireylerin genellikle orta ve düşük gelir grubuna sahip benzer sosyo-kültürel yapıdaki kişilerden oluşması ile açıklanabilir.

Araştırmamızda meslekler 5 grup altında incelenmiştir. Birinci grupta işçiler, ikinci grupta kamu ve özel sektör kurumlarında çalışan kadrolu personel, üçüncü grupta aktif olarak bir işte çalışmayan ev hanımları, emekliler ve işsizler, dördüncü grupta çalışma alanları birbirinden farklı olan serbest meslek sahipleri ve beşinci grupta öğrenciler yer almıştır. RAS hastaları ve kontrol grubu bireylerinin meslek grupları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun sebebinin, çalışmamıza katılan öğrenci sayısının az olması ayrıca günümüzde sosyo-ekonomik faktörler nedeniyle yaşamın daha stresli hale gelmesi ve bu yüzden meslek grupları arasındaki farklılığın da ortadan kalkması olduğunu düşünmekteyiz.

Bazı hastalarda RAS'ın ailesel bir temeli olduğu düşünülmektedir. RAS'ın genetik geçiş şekli ile ilgili yapılan incelemeler kalıtımın hazırlayıcı bir zemin oluşturduğunu ancak hastalığın ortaya çıkması için genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisinin gerekli olduğunu düşündürmektedir (Miller ve ark. 1977(a)). Shohat-Zabarski araştırmasında, RAS hastalarının %42'sinin birinci derece akrabalarında RAS öyküsü olduğunu bildirilmiştir (Shohat-Zabarski ve ark. 1992). Ship yaptığı çalışmalarda, hem anne hem babası RAS hastası olan bireylerde, hastalığın görülme olasılığının %90 iken, ebeveynlerinde RAS öyküsü olmayan bireylerde bu oranın sadece %20 olduğunu ve pozitif aile öyküsü olan bireylerde, hastalığın daha erken dönemde ortaya çıkarak semptomlarının daha şiddetli seyrettiğini bildirmiştir (Ship 1965, Ship 1972).

İkizler üzerinde yapılan bir araştırmada, tek-yumurta ikizlerinde hastalık oranı %90 iken çift-yumurta ikizlerinde bu oran %57 olarak bulunmuştur (Miller ve ark. 1977(a)). Türkiye'de yapılan bir araştırmada, 50 RAS hastası aile öyküsü açısından araştırılmış ve %48'inin 1. derece akrabalarında RAS öyküsü olduğu bildirilmiştir (Boyvat, 1993). Köybaşı ve ark. 38 RAS, 32 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada, RAS hastalarının %54,2'sinin pozitif aile öyküsü olduğunu bildirmiş, pozitif aile öyküsünün RAS ile yakından ilişkili olduğunu ve önemli bir predispozan faktör olarak sayılabileceğini vurgulamıştır (Köybaşı ve ark. 2006).

Çalışmamızda RAS grubu hastalarının %51,1'inde ailede RAS öyküsü pozitif iken bu oran kontrol hastalarında %20,7 olarak bulunmuştur. RAS grubunda, pozitif aile öyküsü varlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

olduğu görülmüştür. Bulgularımız aile RAS öyküsü açısından incelendiğinde, literatür bilgileri ile uyumludur.

Sigara içimi, enfiye ve tütün çiğneme gibi dumansız tütün kullanımı ve RAS arasında negatif yönde bir ilişki olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir (Axell ve ark. 1985(a), Shapiro ve ark. 1970, Grady ve ark. 1992). Sigara kullanımının RAS üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu koruyucu etki, sigara kullanıcılarında oral mukozada meydana gelen keratinizasyon artışı ile ilişkili olabilir. Bu keratin tabakasının minör travmalara ve kimyasal ajanlara karşı, oral mukozada mekanik ve kimyasal bir bariyer rolü oynadığı düşünülmektedir (Shapiro ve ark. 1970, Tanyeri 2000 pp 15-35).

Sigara kullanımı aftların tekrarlama sıklığını azaltmaktadır. Lezyonların hem sayısı hem de sıklığı sigara içilen dönemlerde, içilmeyen dönemlere göre daha düşüktür. Yapılan deneysel araştırmalar, nikotinin keratinositler üzerindeki antiinflamatuar etkisini doğrulamıştır (Ussher ve ark. 2003, Kalayciyan ve ark. 2007). Nikotin, santral sinir sistemi üzerine etki ederek glukokortikosteroidlerin yapımını arttırır ve inflamasyonun seviyesini azaltmak için otonom sinir sistemini aktive eder. Direkt olarak makrofajlar üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörlerini aktive ederek TNF-α, interlökin 1 ve 6'nın yapımını azaltır ve antiinflamatuar etki gösterir (Floto ve Smith 2003, Bittoun 1991).

Yapılan bir araştırmada, üç RAS hastasına 2-8 mg nikotin içeren çiğneme tabletleri bir ay süre ile kullandırılmış ve daha sonra kesilmiştir. Her üç hastada da tabletlerin kullanıldığı süre boyunca aftöz lezyonlarda gerileme olduğu bildirilmiştir (Bittoun 1991). Ussher ve ark. 174 sigara kullanıcısına 7 hafta süre ile sigarayı bıraktırmış ve bu süre boyunca aftöz ülserlerde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış olduğunu bildirmiştir (Ussher ve ark. 2003). Tüzün ve ark.'nın Türkiye'de yaptıkları çalışmada, aktif sigara kullanım oranının RAS hastalarında %8,8 kontrol grubunda %25,6 olduğu tespit edilmiştir (Tüzün ve ark. 2000). Ülkemizde yapılan diğer bir araştırmada, sigara içme oranları RAS hastalarında %8, kontrol grubunda ise %36,7 olarak saptanmıştır (Boyvat 1993).

Çalışmamıza katılan RAS grubu hastalarının %15,6'sı kontrol grubundaki bireylerin ise %41,4'ü sigara kullanmaktaydı. Sigara kullanımı açısından, RAS ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bulgularımız,

sigara kullanımının RAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu göstermekte olup, literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda RAS grubu ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış ayrıca yapılan literatür araştırmasında da, RAS'ın alkol kullanımı ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Minör aftlar 24-48 saat arasında değişen, yanma, karıncalanma ve ağrı ile karakterize prodromal dönemi takiben ortaya çıkarlar. Ağrı erken epitelizasyon sürecinin başladığı ilk 3-4 gün boyunca devam eder. 8-10 mm'den küçük olan minör aftlar ortalama 7-14 gün içinde skatris bırakmadan iyileşirler. İyileşme süreçleri, yoğun lenfositik infiltrasyon nedeniyle ağız içinde meydana gelen diğer yaralardan daha uzundur (Porter ve ark. 1998, Tanyeri 2000 pp 15-35, Scully ve ark. 2003). Bagan ve ark. 93 RAS hastasının katıldığı çalışmada, aftların iyileşme süresini 36 olguda 7 günden fazla, 34 olguda 5-7 gün, 23 olguda 3-5 gün olarak bulmuşlardır (Bagan ve ark. 1991).

Çalışmamızda, RAS hastalarının % 41,1'inde lezyonların iyileşme süresinin 7 günden az olduğu, %43,3'ünde iyileşme süresinin 7-14 gün, %15,5'inde ise iyileşme süresinin 14 günden uzun olduğu tespit edilmiştir. Cinsiyete göre ortalama iyileşme süreleri incelendiğinde RAS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ve ortalama iyileşme sürelerinin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

RAS, tekrarlayan ağrılı bir fenomendir. Ülserler kendiliğinden iyileşsede, oluşan şiddetli ağrı yemek yeme ve konuşmayı engelleyerek hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (Ship 1996, Jurge ve ark. 2006, Porter ve ark. 1998, Tanyeri 2000 pp 15-35, Scully ve ark. 2003). Çalışmamızda, aftların neden olduğu ağrının değerlendirilmesi için, görsel ağrı skoru VAS (Visual Analog Score) kullanılmıştır. RAS hastalarının ortalama VAS değerleri, kadınlarda 8,7±2,07 erkeklerde 8,5±2,16 olarak hesaplanmış ve ortalama VAS değeri açısından kadın ve erkek RAS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda hastaların kendi ağız sağlıklarını, kötü, orta, iyi olmak üzere üç farklı grupta değerlendirmeleri istenmiştir. RAS hastalarının %66,7'sinin kendi ağız sağlıklarının kötü, %25,6'sının orta, %7,7'sinin ise iyi olduğunu düşündüğü tespit edilmiş ve ağız sağlığı açısından karşılaştırma yapıldığında, RAS hastaları ve kontrol grubu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bulgularımız

literatür bilgileriyle uyumlu olup, RAS hastalarının cinsiyet farkı olmaksızın aftöz lezyonlar nedeniyle şiddetli ağrı şikayetleri olduğunu ve kendi ağız sağlıklarını kötü olarak değerlendirdiklerini doğrulamaktadır.

RAS hastalarının büyük bir kısmı hastalığın orta şiddetteki yapısı nedeniyle tedaviye ihtiyaç duymazlar. Bazı hastalarda lezyonlar, iyi oral hijyen sağlanması, doğru tip diş macunu kullanımı (sodyum lauryl sülfat içermeyen) ve ağrı için palyatif tedavilerin uygulanması ile kontrol altına alınabilir. Her ay veya daha sık aralıklarla multipl aftları olan, şiddetli ağrı şikayeti nedeniyle yemek yemekte, konuşmakta zorlanan hastalarda ilaç tedavisi uygulanabilir (Natah ve ark, 2004).

RAS'ın etyolojisinin tam olarak bilinmemesi nedeniyle, hastalığın halen daha kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanan tedavilerde esas amaç; ağrı şikayetinin azaltılarak yeterli besin alımının sağlanması, lezyonların süresinin kısaltılması ve sıklığının azaltılmasıdır. Bu amaçla multivitaminler, adeziv pastalar, lokal antiseptikler, lokal ve sistemik antibiyotikler, topikal non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, topikal ve sistemik kortikosteroidler, immunmodulatörler ve immunsupresanlar gibi çok çeşitli ilaç grupları kullanılmaktadır (Casiglia, 2002).

Kliniğimiz ağız hastalıkları konusunda bir referans klinik niteliğindedir ve RAS hastalarının çok büyük bir kısmının kliniğimize başvurmadan önce şikayetleri nedeniyle çeşitli hastanelerde farklı branş hekimleri tarafından muayene edilerek farklı şekillerde tedavi edilmeye çalışıldığı gözlenmiştir. Uygulanan bu tedaviler sırasında hastalara, antibiyotikler, ağız gargaraları ve spreyleri, kortikosteroid içeren pomatlar, B vitamin kompleksleri ve demir preparatlarının reçete edildiği ancak hastaların RAS hakkında yeterince bilgilendirilmediği ve düzenli olarak takip edilmediği gözlenmiştir. Kliniğimize başvuran RAS hastalarının büyük bir çoğunluğu anamnezlerinde verilen bu ilaçları farklı zamanlarda kullandıklarını ancak hiçbir ilaçtan tam olarak fayda görmediklerini belirtmişlerdir.

Çalışmamıza katılan 90 RAS hastasının kliniğimize başvurdukları anda kullandıkları ilaçlar anamnez formlarına kaydedilmiş ve topikal steroidler, ağız gargaraları ve sistemik antibiyotikler olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu ilaçlardan sadece birini kullananlar, birden fazla ilacı bir arada kullananlar ve hiç ilaç kullanmayan RAS hastaları tedavi için kullandıkları ilaçlar açısından değerlendirildiklerinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Elde ettiğimiz bulgular

ışığında, RAS hastalarının tedavi amacıyla verilen ilaçlar ve kullanımları konusunda hekimler tarafından yeterince bilgilendirilmediklerini ve ilaçlarını doğru şekilde kullanmadıklarını dolayısıyla bu ilaçlardan fayda görmediklerini düşünmekteyiz.

Yapılan literatür araştırmasında RAS ile ilgili çalışmalarda ülserlerin şiddetinin değerlendirilmesi için geçerliliği bilimsel olarak ispatlanmış ve yaygın şekilde kullanılan bir skalanın olmadığı, farklı araştırmalarda farklı değerlendirme yöntemlerinin kullanıldığı ve genellikle ülserlerin sayı, büyüklük, ağrı şiddeti ve tekrarlama sıklığı gibi kriterlere göre değerlendirildiği tespit edilmiştir. Çalışmamızda RAS durumu, Koray ve ark'nın oluşturdukları ülser şiddet skoru (Ulcer Severity Score-USS) kullanılarak değerlendirilmiştir (Koray ve ark. 2009). Bu skalada ülser özellikleri sayı, büyüklük, süre, ülsersiz periyod, lokalizasyon ve ağrı yönünden değerlendirilmektedir. USS'de her maddenin 0-3 arasında puanı vardır. Olası USS puanları 0-15 arasında değişmektedir. 0 en iyi puanı, 15 en kötü puanı temsil etmektedir. 0 puan, RAS'a bağlı herhangi bir semptom olmaması, 15 puan ise hastanın RAS yüzünden semptomlarının en üst düzeyde olması anlamını taşımaktadır.

Çalışmamızda kadın RAS hastalarının USS değerleri 9,17±2,76 erkek hastaların USS değeri 8,64±3,00 olarak bulunmuştur. Kadın hastaların ülser şiddet skoru erkek hastalara göre biraz daha yüksek olmakla birlikte, iki cins arasında USS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

RAS etyolojisi üzerinde durulan en önemli faktörlerden biri hematolojik eksikliklerdir. Literatür incelendiğinde bu konuda çok sayıda araştırma yapıldığı ancak birbirinden farklı sonuçların bildirildiği görülmektedir. Yapılan farklı çalışmaların bulgularının bu derece farklı olması, incelenen hastaların genetik özelliklerinin ve diyet alışkanlıklarının farklı olması veya RAS'ın multifaktoriyal bir etyolojiye sahip olması ile açıklanabilir.

Anemi hemoglobin ve hematokrit değerlerinin normalin altında olması ile tespit edilir ve Türk populasyonunda oldukça yaygındır. Çoban ve ark.'nın 1388 hasta ile yaptıkları çalışmada anemi sıklığı %25 (347 hasta) olarak bulunmuş ve bu oranın oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (Çoban ve ark. 2003). Kılınç ve ark.'nın 1491 hastanın katılımı ile güneydoğu anadolu bölgesinde yaptıkları bir araştırmada, hastaların tüm hematolojik değerlerinin literatürde belirtilen ortalama değerlerin altında olduğu, anemi sıklığının çocuklarda %34,5 yetişkinlerde ise %40 olduğu bildirilmiştir (Kılınç ve ark. 2002). Köybaşı ve ark. RAS hastaları ile yaptıkları çalışmada hemoglobin ve

hematokrit değerlerini ölçmüş ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır (Köybaşı ve ark. 2006).

Çalışmamızda, hemoglobin değeri için 12 g/dL, hematokrit değeri için %37 alt sınır olarak kabul edilerek, tüm RAS ve kontrol grubu hastalarının hemoglobin ve hematokrit değerleri incelenmiştir. RAS grubunda 10 (%11,1), kontrol grubunda 3 (%3,4) hastanın hemoglobin değerlerinin düşük olduğu, RAS grubunda 11 (%12,2), kontrol grubunda ise 4 (%4,6) hastanın hematokrit değerlerinin düşük olduğu saptanmıştır. RAS ve kontrol grubu hemoglobin değerleri açısından karşılaştırıldığında, RAS hastalarının hemoglobin değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edilebileceği, hematokrit değerleri açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

RAS ve kontrol grubu arasında, hemoglobin ve hematokrit değerleri açısından belirgin bir fark olmamasının nedeninin, Türk populasyonunda tüm yaş gruplarında aneminin yaygın görülen bir rahatsızlık olması olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca kontrol grubuna dahil edilen bireylerin bir kısmının çalışmamıza katılan RAS hastalarının yakınları olmasının yani hasta grubu ile benzer sosyo-ekonomik düzeye ve beslenme alışkanlıklarına sahip olmasının da bu sonuçlarda etkili olduğuna inanmaktayız.

Farklı çalışmalarda RAS hastalarının yaklaşık %10-20'sinde demir, vit B12 ve folik asit eksikliklerinin olduğunu bildirilmiştir (Field ve ark. 1987, Porter ve ark. 1988, Özbakır ve ark. 1987, Rogers 1977). Wray ve ark 130 RAS ve 130 kontrol hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, toplam 23 RAS hastasında hematolojik eksiklikler görüldüğünü, bunlardan 15'inde demir eksikliği, 7'sinde folik asit eksikliği, 5'inde vit B12 eksikliği ve 4 hastada birden fazla hematolojik eksiklik olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca RAS hastalarında demir ve folik asit eksikliğinin kontrol grubuna göre 2 kat, vit B12 eksikliğinin ise 5 kat fazla olduğunu, hastaların özellikle vit B12 ve folik asit tedavilerinden belirgin şekilde fayda gördüklerini belirtmişlerdir. Araştırmacılar elde edilen sonuçlara dayanarak vit B12 ve folik asit eksikliğinin RAS patogenezinde önemli bir yeri olduğu ve tüm RAS hastalarının hematolojik eksiklikler açısından mutlaka kontrol edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır (Wray ve ark, 1975).

Porter ve ark. çalışmalarında, RAS hastalarının %11.6'sında kontrol grubunun %4,9'unda demir depolarında azalma, hem RAS hem de kontrol grubunun %3.2'sinde vit B12 eksikliği, RAS grubunun %3.2'sinde kontrol grubunun %1,6'sında folik asit

eksikliği saptamışlardır. Hasta grubunda ferritin düzeylerindeki düşüklük kontrol grubu ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, vit B12 ve folik asit eksikliği anlamlı bulunmamıştır (Porter ve ark. 1988). 23 RAS hastası üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında hematolojik değerler ve vit B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen serum folik asit düzeyi RAS'lı hastalarda daha düşük bulunmuştur (Thongprasom ve ark. 2002).

Köybaşı ve ark. 34 RAS, 32 kontrol hastasının katıldığı çalışmada, bireylerin hemoglobin ve hematokrit değerlerini, serum vit B12, folik asit, demir, demir saturasyon seviyesi, TDBK, ferritin, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerlerini ölçmüş, hasta grubunun %35,2'sinde vit B12 eksikliği tespit edilirken, kontrol grubunda hiçbir hastada vit B12 eksikliği olmadığını ve folik asit, demir, demir saturasyon seviyesi, TDBK, ferritin, kalsiyum, magnezyum ve fosfor değerleri açısından karşılaştırıldığında, RAS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir (Köybaşı ve ark. 2006).

Özkardeş araştırmasında, 64 RAS ve 42 kontrol hastasının serum folik asit, vit B12, demir düzeylerini ve total demir bağlama kapasitesini incelemiştir. RAS hastalarının %57,8'inin kontrol grubunun ise %31,5'inin serum demir seviyelerinin düşük olduğunu, RAS grubunun %9,3'ünde kontrol grubunun ise %5,2'sinde TDBK'nın artmış olduğunu göstermiş, iki grup arasındaki farkın kendilerince anlamlı olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada serum vit B12 düzeyi RAS grubunun %21,8'inde kontrol grubunun %7,1'inde, serum folik asit düzeyi RAS grubunun %3,1'inde kontrol grubunun %2,3'ünde düşük bulunmuş, aradaki farkın araştırmacıya göre anlamlı olduğu belirtilmiş ve serum demir, folik asit ve vit B12 eksikliklerinin RAS etyolojisinde predispozan faktör olarak rol oynayabileceği vurgulanmıştır (Özkardeş 1993).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada, 35 RAS'lı hasta ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında serum demir, ferritin ve folik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemesine rağmen, vit B12 düzeyinin RAS hastalarında anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Pişkin ve ark. 2002). Öztürk ve ark. 39 RAS hastası, 36 sağlıklı kontrol bireyi ile yaptıkları çalışmada, RAS hastalarının %31'inde vit B12, %22'sinde folik asit ve %26'sında ferritin düzeylerinde eksiklik saptamışlar, bu sonuçlara göre RAS hastalarında serum vit B12, folik asit ve ferritin ölçümlerinin rutin olarak yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (Öztürk ve ark.1992).

Aras ve ark. yaptıkları çalışmada, her ay en az bir kez aftöz stomatit atağı geçiren 64 RAS hastasının 11'inde (%17) ferritin, 7'sinde (%11) vit B12 düzeylerinde düşüklük saptarken, hastaların tümünde folik asit seviyelerinin normal değerlerde olduğunu belirtmişlerdir (Aras ve ark. 1993). Sayan yaptığı çalışmada, 35 RAS'lı olgunun 6'sında (%17.1) demir, 8'inde (%22.8) vit B12, 4'ünde (%11.4) folik asit, 6'sında (%17.1) ferritin düzeylerinin düşük olduğunu ve RAS hastalarının sadece vit B12 düzeylerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmiştir (Sayan 1997).

Rogers ve ark, 102 RAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, 23 hastada demir eksikliği, 22 hastada folik asit eksikliği, 5 hastada hem folik asit hem demir eksikliği olduğunu, 6 hastada anemi tespit edildiğini ancak hastaların hiçbirinde vit B12 eksikliğine rastlanmadığını bildirmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, tam kan sayımı, serum ferritin, serum veya eritrosit folik asit ve serum vit B12 değerlerinin incelenmesinin, RAS hastalarının değerlendirilmesi ve tedavi edilmesinde oldukça faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca hastalara replasman tedavisi uygulandığında veya altta yatan neden ortadan kaldırıldığında, lezyonlardaki remisyon veya iyileşmenin spontan iyileşmeye oranla iki kat fazla olduğunu vurgulamışlardır (Rogers ve ark, 1986).

Çalışmamızda RAS ve kontrol grubu arasında serum demir, ferritin ve TDBK açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bulgularımız, Köybaşı, Pişkin, Sayan ve Görpelioğlu'nun bulguları ile benzerlik gösterirken (Köybaşı ve ark. 2006, Pişkin ve ark. 2002, Sayan 1997) demir eksikliğinin RAS hastalarında sağlıklı bireylere göre daha fazla görüldüğünün rapor edildiği diğer araştırmalarla uyumlu değildir (Wray ve ark. 1975, Porter ve ark. 1988, Özkardeş 1993, Aras ve ark. 1993, Rogers ve ark. 1986). Türk populasyonunda demir eksikliğinin, sık görülen bir rahatsızlık olmasının hasta ve kontrol gruplarımız arasında bir fark bulunmamasında etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Araştırmamızda, serum folik asit değerinin 3 ng/mL'nin altında olması folik asit eksikliği olarak kabul edilmiş ve RAS grubunda 16 (%17,8) hastada, kontrol grubunda ise 7 (%8) hastada folik asit eksikliği saptanmıştır. RAS grubu ve kontrol grubu serum folik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında, RAS grubunda serum folik asit seviyesi düşük hasta sayısının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak sınırda anlamlı kabul edilebileceği görülmüştür. Bulgularımız Wray, Thongprasom, Tyldesley, Özkardeş ve Rogers'ın yapmış olduğu çalışmaların sonuçları

ile uyumlu iken (Wray 1975, Thongprasom ve ark. 2002, Tyldesley 1983, Özkardeş 1993, Rogers ve ark. 1986), folik asit eksikliğinin RAS ve kontrol grubunda farklılık göstermediğini bildiren diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu değildir. (Aras ve ark. 1993, Köybaşı ve ark. 2006, Pişkin ve ark. 2002).

Bu çalışma sırasında kliniğimize başvuran RAS hastalarından daha önce başvurdukları hekimler tarafından çeşitli kan tetkiklerinin istendiği, yapılan bu tetkiklerde genellikle tam kan sayımı, serum demir ve vit B12 değerleri yer alırken, serum folik asit değerlerinin incelenmediği dikkat çekmiştir. Literatürde pek çok çalışmada folik asit eksikliğinin RAS etyopatogenezinde etkili olabileceği belirtilmesine rağmen ülkemizdeki hekimlerinin büyük bir kısmının bu bilgileri göz önüne almamaları ve RAS hastalarının teşhis ve tedavisi sırasında folik asit değerlerini incelememeleri dikkat çekicidir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak folik asit eksikliğinin Türk populasyonunda RAS etyolojisinde etkili olabileceğini, teşhis ve tedavi prosedürün belirlenmesi aşamasında istenen kan tetkikleri arasında mutlaka yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, serum vit B12 eksikliği için 191pg/mL alt sınır olarak kabul edilmiş ve RAS grubunda 14 (%15,6), kontrol grubunda ise 17 (%19,5) kişide vit B12 eksikliği tespit edilmiştir. RAS hastaları ve kontrol grubu, serum vit B12 değerleri açısından karşılaştırıldığında, kontrol grubunda vitamin B12 eksikliğinin RAS grubuna göre daha fazla olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Bulgularımız vit B12 eksikliği açısından değerlendirildiğinde, Porter, Görpelioğlu, Thongprasom ve Rogers'ın çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur (Porter ve ark. 1988, Görpelioğlu ve ark. 2006, Thongprasom ve ark. 2002, Rogers ve ark. 1986).

Tez çalışması kapsamında incelenen RAS hastalarının büyük bir kısmının uzun yıllardır devam eden şikayetleri nedeniyle kendilerine reçete edilen çeşitli ilaçları kullandıkları öğrenilmiştir. Bunlar içerisinde yer alan önemli ilaçlardan biri B vitamini preparatlarıdır. Bu hastalardan teşhis sürecinde istenen kan tahlillerinin sonuçlarına göre, vit B12 eksikliği tespit edilen RAS hastalarının yanı sıra vit B12 değerleri normal olan RAS hastalarına da replasman tedavilerinin başlandığı tespit edilmiştir. Volkov ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bu uygulamanın doğru bir yaklaşım olacağı ve vit B12 eksikliği olmayan hastaların da replasman tedavisinden fayda gördükleri bildirilmiştir (Volkov ve ark. 2009). İster hekim tarafından reçete edilsin, ister hastanın kendi insiyatifi doğrultusunda kullanılsın, çalışmamıza katılan RAS hastalarının bir kısmının

daha önceden vit B12 içeren çeşitli preparatları kullanmış olmasının bulgularımızı etkilediğini ve RAS hastaları arasında vit B12 eksikliğinin beklenenden daha az görülmesine neden olduğunu düşünmekteyiz.

MTHFR enzimi, bir flavoprotein olup MTHFR familyasının (EC 1.5.2.20) bir üyesidir (Homberger ve ark. 2000). MTHFR enzimi, folat metabolizmasında rol alan önemli bir enzimdir, 656 aminoasitten oluşur, homosisteinin remetilasyon döngüsünde görev yapar ve 5,10 metilentetrahidrofolatı geri dönüşümsüz olarak 5-metil tetrahidrofolata dönüştürür (Homberger ve ark. 2000).

MTHFR geninde görülen C677T polimorfizmi, MTHFR proteininin N-terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in → T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur. Bunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil THF seviyesinde azalmaya ve plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur (Demuth ve ark. 1998, Schneider ve ark. 1998, Sell ve ark. 1999). MTHFR'nin C677T polimorfizminde CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (Stern ve ark. 2000, Molloy ve ark. 1997).

MTHFR C677T polimorfizm prevalansı populasyonlar arasında değişiklikler göstermektedir. Botto ve ark. genel populasyonda MTHFR mutant allel taşıyıcılığının %40-50 oranında olduğunu, beyaz ırkta ise MTHFR TT genotipinin %9 oranında olduğunu bildirmiştir (Botto ve ark. 2000). 2003 yılında Avustralya, Asya, Avrupa, Amerika ve Orta Doğu'da 7000'den fazla yeni doğmuş bebekte MTHFR genindeki C677T polimorfizminin etnik ve coğrafi dağılımı konusunda araştırma yapılmış, TT genotipinin özellikle kuzey Çin'de güney İtalya'da ve Meksika'da yaygın olduğu bulunmuştur. TT genotip frekansının Afrika kökenli yeni doğanlarda düşük, Avrupalı yeni doğanlarda orta seviyede, Amerikalı yeni doğanlarda ise yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (Wilcken ve ark. 2003). C677T alleli, coğrafi bölge ve ırk/etnik gruba göre çeşitlilik göstermektedir. İtalya'da ve Kaliforniya'daki beyaz İspanyollarda yüksek, Afrikada ise nispeten düşük olduğu gösterilmektedir. C677T homozigot frekansı ve C677T allel frekansı benzer özellik göstermektedir (Matsushita ve ark. 1997, Pepe ve ark. 1998).

Cinsiyete göre C677T polimorfizmi spesifiklik göstermemekte ve cinsiyetin genotip frekansına göre değerlendirmesi yapılmamaktadır. Yapılan bir araştırmada yenidoğan kız çocuklarında MTHFR TT genotipi, yenidoğan erkek çocuklara oranla daha az bulunmuş olmakla birlikte, genotip frekansı kadınlarda ve erkeklerde önemli farklılık göstermemektedir bu nedenle, literatürde cinsiyet ile MTHFR prevalansı arasındaki ilişki net değildir (Rozen ve ark. 1999). MTHFR TT genotip sıklığı yaş artıkça daha az gözlenmektedir. Japon populasyonunda TT genotipi 80 yaş üstü kişilerde %7 oranında izlenirken, 55-79 yaşları arasında %14, 14-55 yaşları arasında %19 olarak bulunmuştur (Matsushita ve ark. 1997). Hollanda'da yapılan bir araştırmada C677T mutasyon sıklığı yaşlılarda gençlere oranla daha düşük bulunmuştur (Heijmans ve ark. 1999).

Çalışmamızda yer alan 51'i kadın, 39'u erkek toplam 90 RAS hastasından, 30 kadın 16 erkek toplam 46 bireyin (%51,1) CC genotipe, 16 kadın 19 erkek toplam 35 bireyin (%38,9) CT genotipe, 5 kadın 4 erkek toplam 9 bireyin (%10) TT genotipe sahip olduğu, kontrol grubunda yer alan 48'i kadın, 39'u erkek toplam 87 kişiden, 31 kadın 18 erkek toplam 49 bireyin (%56,3) CC genotipe, 14 kadın 16 erkek toplam 30 bireyin (%34,5) CT genotipe, 3 kadın, 5 erkek toplam 8 bireyin (%9,2) TT genotipe sahip olduğu belirlenmiştir. Her iki grup ve cinsiyet arasında, genotip dağılımları, C ve T alleli taşıma sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. RAS grubu ve kontrol grubunun yaşa göre genotip dağılımları karşılaştırıldığında, TT genotipe sahip bireylerin yaş ortalamasının, CC ve CT genotiplilere göre daha yüksek olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür.

MTHFR C677T polimorfizminin, serebrovasküler hastalıklar, venöz trombozis, nöral tüp defektleri, preeklampsi, diyabet ve çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğu açıklanmıştır. Yapılan çeşitli araştırmalarda MTHFR 677 TT genotipli hastalarda akut lösemi, kolorektal kanser ve akciğer kanserine yakalanma riskinin azaldığı, endometrial kanserlere yakalanma riskinin arttığı ileri sürülmüştür. TT genotip varlığının, düşük folat konsantrasyonunda, nöral tüp defektleri ve bazı malign hastalık risklerini arttırdığı bunun yanı sıra yüksek folat konsantrasyonunda da kolorektal neoplazilere karşı koruyuculuk gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen MTHFR C677T polimorfizmi ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki konusunda kesin bir sonuca varılamamıştır. MTHFR TT genotipinin bazı hastalıklar için koruyucu etkisi varken

diğer hastalıklar için risk oluşturmaktadır, bu polimorfizm mortalite ve morbiditeden çok hastalığın profilini etkilemektedir (Födinger ve ark. 2000).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun RAS'dan bağımsız olarak gelişen sistemik hastalıkları kalp-damar hastalıkları, sindirim sistemi problemleri, sinir sistemi hastalıkları ve diyabet olmak üzere gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalardan hiçbirinde kanser öyküsü yoktur ve RAS grubunun %30'unda, kontrol grubunun ise %39,1'inde RAS etyopatogenezi ile ilişkisi olmayan sistemik bir hastalık olduğu belirlenmiştir. Bir veya birden fazla sistemik hastalığı olan bireyler genotip dağılımlarına göre karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sigara ve alkol kullanımının pek çok kanser riskini arttırmasının yanı sıra folat metabolizmasını da olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, akciğer kanserli hastalarda MTHFR gen polimorfizmi araştırılmış ve C677T polimorfizminin bulunması ile sigara ve alkol kullanımının akciğer kanserine yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir (Kurulgan 2005). Solomon ve ark. MTHFR 677 TT genotip varlığının yoğun alkol içicilerinde oral skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığını belirtmiştir (Solomon ve ark. 2008).

Çalışmamızda sigara kullanım alışkanlığının kontrol grubunda, RAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ancak RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımlarına göre sigara kullanım alışkanlıkları incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Hastaların alkol kullanım alışkanlıkları incelendiğinde RAS grubunda 11 (%12,2), kontrol grubunda ise 7 (%8) kişide alkol kullanma alışkanlığının olduğu ve genotip dağılımlarına göre değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir.

Literatür incelendiğinde, MTHFR C677T polimorfizminin kalp hastalıkları, venöz nöral tüp defektleri, preeklampsi, diyabet ve çeşitli kanser türleri ile ilişkisini ortaya koymak üzere bu hasta gruplarında çok sayıda araştırmalar yapıldığı ancak bu gen polimorfizminin RAS hastalarında daha önce çalışılmadığı tespit edilmiştir. Çalışmamız RAS hastalarında, MTHFR gen polimorfizminin incelendiği ilk araştırma olma özelliğine sahiptir. Literatürde bu konuda daha önce yayınlanan bir çalışma olmadığından, RAS hastalığı ile ilişkili parametreler konuyla ilgili elde edilen ilk veriler olup benzer çalışmalar ile kıyaslanamamıştır.

Çalışmamızda RAS grubunun genotip dağılımlarına göre ortalama hastalık süresi incelendiğinde, TT genotipli hastalarda sürenin kısmen daha uzun olduğu (11,55±9,54 yıl) ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Bulgularımıza göre aftöz ülserlerin hasta grubunun %41,1'inde 3-7 gün arasında, %43,3'ünde ise 7-14 gün arasında iyileştiği ve genotip dağılımlarına göre lezyonların iyileşme süresi incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir.

Hastaların ağrı şikayetlerinin belirlenmesinde kullandığımız VAS değerleri kadınlarda 8,7±2,07 erkeklerde 8,5±2,16 olarak hesaplanmış ve genotip dağılımlarına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür. RAS grubu ve kontrol grubu aile öyküsü açısından karşılaştırıldığında, RAS grubunda, pozitif aile öyküsü varlığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmesine rağmen genotip dağılımlarına göre ailede RAS öyküsü incelendiğinde, farklı genotiplere sahip bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda RAS durumu Koray ve ark.'nın oluşturdukları ülser şiddet skoru kullanılarak değerlendirilmiş ve RAS hastalarının USS değerleri genotip dağılımına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

MTHFR C677T genotipi ile plazma veya serum folat konsantrasyonları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarla ortaya konmuştur. Homozigot T alleli, plazma ve eritrosit folat seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır (Ma ve ark. 1996, Nelen ve ark. 1998, Schwartz ve ark. 1997). Nishio ve ark. araştırmalarında folat alımı ve serum folat seviyelerinin MTHFR C677T genotipi ile ilişkisini araştırmışlar, incelenen 170 hastanın %35,3'ünün CC, %52,9'unun CT, %11,8'inin TT genotipine sahip olduğunu, TT genotipli bireylerin serum folat seviyelerinin, CT ve CC genotiplilere göre yaklaşık %20 oranında daha düşük olduğunu ve diyetle alınan folat miktarı ayarlansa bile TT genotiplilerde serum folat seviyelerinin CC ve CT genotiplilere göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (Nishio ve ark. 2008).

Molloy ve ark. hamile olan ve olmayan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bireylerin C677T genotiplerini belirleyip, farklı genotiplerin plazma ve eritrosit folat seviyeleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Hamile olmayan grupta TT genotip oranının %12,9 iken hamile grubunda bu oranın %8,3 olduğunu, her iki grupta TT genotipli hastaların eritrosit folat seviyelerinin, CC ve CT genotipli hastaların eritrosit

folat seviyelerinden daha düşük olduğunu bulmuşlardır (Molloy ve ark. 1997). Hung ve ark, MTHFR CC ve TT genotipe sahip kadın hastalarda, diyetle alınan folat miktarını arttırarak serum ve eritrosit folat seviyelerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmışlar, her iki grupta da TT genotipli bireylerin serum ve eritrosit folat seviyelerinin CC genotiplilere göre daha düşük olduğu belirtilmişlerdir (Hung ve ark. 2006).

Meksika'da yapılan bir araştırmada, NTD olan bebekler doğuran 31 kadın ile sağlıklı doğumlar yapan 38 kadın, folat seviyeleri ve MTHFR genotipleri açısından incelenmiş ve NTD'li doğum yapan annelerin eritrosit ve serum folat seviyelerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olduğu ve hasta grubunda tespit edilen 677T allel sıklığının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Martinez de Vaillarreal ve ark. 2001). Birinci trimasterdeki 508 hamile kadının katıldığı bir araştırmada, TT genotipli hastaların plazma ve eritrosit folat seviyelerinin diğer genotiplere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (Parle-McDermott ve ark. 2006). Ülkemizde yapılan bir araştırmada sol ventriküler hipertrofisi olan tipII diyabet hastalarındaki MTHFR gen polimorfizmi araştırılmış, T allel sıklığının hasta grubunda %31,7 kontrol grubunda % 31,1 olduğu, TT genotip varlığının hasta grubunda %12 kontrol grubunda %9,3 olduğu bulunmuş ve bu sonuçlara dayanarak hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımları açısından anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (Yılmaz ve ark. 2004).

Liu ve ark. farklı MTHFR genotiplerine sahip bireylerde karotid intima-media kalınlığı ile plazma B vitaminleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve ilerleyen yaş, düşük plazma folat ve vit B12 seviyelerinin TT genotipli bireylerde karotid intima-media kalınlığını arttıran risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir (Liu ve ark. 2007). İtalya'da Alzheimer hastalarında yapılan bir çalışmada MTHFR gen mutasyonunun plazma folat, vit B12 ve homosistein düzeyleri ile ilişkisi araştırılmış ve TT genotipli hastalarda homosistein seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu, vit B12 ve folat seviyelerinin ise kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir (Postiglione ve ark. 2001).

Çalışmamızda RAS ve kontrol grubu arasında CC, CT, TT genotip dağılımları, C ve T allel taşıyıcılı açısından bir fark bulunmamıştır. Ancak RAS grubunda CC ve CT genotipe sahip bireylerin serum folat seviyelerinin, TT genotipli bireylere oranla normal seviyelerde olma eğiliminde olduğu ve RAS grubunda TT genotipe sahip düşük folat

seviyeli birey sayısının, kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Allel dağılımı açısından incelendiğinde ise serum folat düzeyleri normal olan RAS hastalarında C allel taşıyıcılığının istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bulgularımız TT genotipe sahip RAS hastalarının folat seviyelerinin, kontrol grubunda aynı genotipe sahip bireylerin folat seviyelerinden daha düşük olduğunu göstermekte olup, literatür bilgileri ile uyumludur. Bu sonuçlara dayanarak RAS hastalarında TT genotip varlığının düşük serum folat seviyesi için bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda RAS ve kontrol grubunun genotip dağılımı ve allel taşıyıcılığına göre hemoglobin, hematokrit, serum demir, TDBK, ferrritin ve serum vit B12 değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız RAS etyolojisinde serum demir ve vit B12 değerlerinin yanı sıra folik asit eksikliğinin de önemli olduğunu ve teşhis aşamasında diğer hematolojik değerler ile birlikte mutlaka folik asit eksikliğinin de araştırılması gerektiğini göstermiştir. RAS multipl etyolojik faktörlere bağlı olarak ortaya çıktığından tedavisi oldukça güçtür ancak bu süreçte değerleri normal olsa bile hastaların B vitamin replasman tedavilerinden fayda görebileceği unutulmamalıdır. Bulgularımız RAS hastalarında TT genotip sıklığının diğer genotiplere göre daha az olduğunu fakat bu genotipe sahip RAS hastalarının serum folik asit değerlerinin aynı genotipteki kontrol hastalarından daha düşük olduğunu göstermiştir. Türk populasyonunda farklı hasta gruplarında MTFHR C677T gen polimorfizmi ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmasına rağmen çalışmamız bu gen polimorfizminin RAS hastalarında incelendiği ilk çalışmadır. Bu nedenle elde ettiğimiz bulgular orijinal ve dünyada ilk olması açısından önemlidir. Folik asit metabolizmasında önemli rolü olan MTHFR C677T gen polimorfizminin RAS etyolojisindeki öneminin daha iyi belirlenebilmesi için örnek sayısının arttırıldığı daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Acar A, Akbaba M, Yalaz M. (1991) Çukurova bölgesinde rekürran aftöz stomatit prevalansı. *Deri Hast Frengi Arş,* **25**, 35-37.
2. Ademir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G, Ustündağ Y. (2004) Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol,* **15**, 192-5.
3. Albanidou-Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, Papanayotou P. (1988) HLA-A,B,C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. *Ann Dent,* **47**, 5-8.
4. Almadori G, Bussu F, Galli J, Cadoni G, Zappacosta B, Persichilli S, Minucci A, Giardina B, Maurizi M. (2005) Serum levels of folate, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia. *Cancer,* **103**, 284-92.
5. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. (2007) Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* **21**, 1019-26.
6. Anderson JL, King GJ, Thomson MJ, Todd M, Bair TL, Muhlestein JB, Carlquist JF. (1997) A mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is not associated with increased risk for coronary artery disease or myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol,* **30**, 1206-11.
7. Andrews VH, Hall HR. (1990) The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med,* **52**, 526-35.
8. Aras N, Baykal K, Gür AR. (1993) Rekürrent aftöz stomatit etyopatogenez ve tedavisinde serum vitamin B12, ferritin ve folat düzeyleri. *T Klin Dermatoloji,* **3**, 72-74.
9. Axéll T, Henricsson V (1985a) Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res,* **93**, 239-42.
10. Axéll T, Henricsson V. (1985b) The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand,* **43**, 121-5.
11. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. (1998) Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol,* **16**, 75-9.

12. Bagan JV, Sanchis JM, Milián MA, Peñarrocha M, Silvestre FJ. (1991) Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med,.***20,** 395-7.
13. Bagley PJ, Selhub J. (1998) A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **95,** 13217-20.
14. Bailey LB. (1990) Folate status assessment. *J Nutr,.***120,** 1508-11.
15. Balevi Ş. (1995) Rekürran aftöz stomatitlilerde serum vitamin B12 ve folik asit düzeyleri. *Lepra Mecmuası,.***26,** 102-106.
16. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielezny M, Priore RL, Brasure J, Baptiste M, Graham S. (1997) Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United States). *Cancer Causes Control,.***8,** 828-40.
17. Barile M, Francis T, Graykowski EA. (1968) Streptococcus sanguis in the pathogenesis of recurrent apthous stomatitis. In: Guze LB ed. *Microbial protoplasts, spheroplasts and L-forms.* Baltimore: Williams and Wilkins; pp 444.
18. Barile M, Graykowski EA, Driscoll EJ, Riggs DB. (1963) L form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **16**, 1395-1402.
19. Barrons RW. (2001) Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm,.***58**, 41-50
20. Baydar T, Şahin G. (1994) Folat düzeylerinin etkileyen faktörler. *T Klin Tıp Bilimleri*, **14,** 48-61.
21. Birt BD, Mather JH. (1968) Aphthous ulcers and folate. *Br Med J,* **2,** 763-4.
22. Bittoun R. (1991) Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Med J Aust,* **54,** 471-472.
23. Botto LD, Yang Q. (2000) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol,* **151**, 862-77.

24. Boyvat A. *Rekürrent Aftöz Stomatitte Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi.* (1993) (Uzmanlık Tezi). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı. pp 10-22.
25. Bralio V, Boras VV, Cekic-Arambasin A. (2007) Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients. *Lijec Vjesn,* **129**, 4-7.
26. Brice SL. (1997) Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* **83**, 14-20.
27. Brody HA, Silverman S. (1969) Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **27**, 27-34.
28. Brugada R, Marian AJ. (1997) A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase gene is not a major risk of coronary artery disease or myocardial infarction. *Atherosclerosis,* **128**, 107-12.
29. Brunelli T, Bagnoli S, Giusti B, Nacmias B, Pepe G, Sorbi S, Abbate R. (2001) The C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation is not associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett,* **315**, 103-5.
30. Buño IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. (1998) Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol,* **134**, 827-31.
31. Burnett PR, Wray D. (1985) Lytic effects of serum and mononuclear leukocytes on oral epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Immunol Immunopathol,* **34**, 197-204.
32. Campisi G, Spadari F, Salvato A. (1997) Sucralfate in odontostomatology. Clinical experience. *Minerva Stomatol,* **46**, 297-305.
33. Canataroglu A, Tanriverdi K, Inal T, Seydaoglu G, Arslan D, Ozbek S, Baslamisli F. (2003) Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and plasma homocysteine level in Behçet's disease. *Rheumatol Int,* **23**, 236-40.
34. Casiglia JM. (2002) Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent,* **50,** 157-66.
35. Chahine L, Sempson N, Wagoner C. (1997) The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study. *Compend Contin Educ Dent,* **18**, 1238-40.

36. Challacombe JJ, Batchelor JR, Kennedy LA, Lehner T. (1977) HLA antigens in recurrent oral ulceration. *Arch Dermatol,* **113**, 1717-9.
37. Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T. (1983) Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol,* **12**, 290-9.
38. Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, Paterson AW. (1999) Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* **87**, 564-7.
39. Choi SW, Mason JB. (2000) Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr,***130**, 129-32.
40. Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, Graham I. (1991) Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med,* **324**, 1149-55.
41. Clarok WG, Brater IDC, Johnson AR. (1988) Antianemic drugs. In: *Goth's Medical Pharmacology*. St Louis: CV Mosby Company, pp 612-3.
42. Coban E, Timuragaoglu A, Meriç M. (2003) Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol,* **110**, 25-8.
43. Cohen PR. (2007) Sweet's syndrome-a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis,* **26**, 2:34.
44. Collier PM, Neill SM, Copeman PW. (1992) Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol,* **126**, 185-8.
45. Cooke BE. (1960) The diagnosis of bullous lesions affectig the oral mucosa. *Br. Dent J,* **109**, 83-95.
46. Crott JW, Mashiyama ST, Ames BN, Fenech M. (2001) The effect of folic acid deficiency and MTHFR C677T polymorphism on chromosome damage in human lymphocytes in vitro. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,* **10**, 1089-96.
47. Dagalis P, Bagg J, Walker DM. (1987) Spontaneous migration and chemotactic activity of neutrophil polymorphonuclear leukocytes in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **64,** 298-301.
48. Davis RE, Niool DJ. (1988) Folicacid. *Int J Biochem,* **20,** 133-9.
49. Dean JC, Moore SJ, Osborne A, Howe J, Turnpenny PD. (1999) Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet,* **56**, 216-20.

50. Deb S, Cowie VA, Richens A. (1987) Folate metabolism and problem behaviour in mentally handicapped epileptics. *J Ment Defic Res,* **31**, 163-8.
51. Dekker GA, van Geijn HP. (1996) Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part II: Reducing the adverse consequences of endothelial cell dysfunction in preeclampsia; therapeutic perspectives. *J Perinat Med,* **24**, 119-39.
52. Demuth K, Moatti N, Hanon O, Benoit MO, Safar M, Girerd X. (1998) Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* **18**, 1838-43.
53. Díaz-Guzmán L, Castellanos JL. (1991) Lesions of the oral mucosa. Epidemiological study of 7,297 patients. *Rev ADM,* **8**, 75-80.
54. Dikmen M. (2004) Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi,* **5,** 9-16.
55. Dolby AE, Allison RT. (1969) Quantitative changes in the mast cell population in Mikulicz's recurrent oral aphthae. *J Dent Res,* **48**, 901-3.
56. Dolby AE. (1969) Recurrent aphthous ulceration. Effect of sera and peripheral blood lymphocytes upon oral epithelial tissue culture cells. *Immunology,* **17,** 709-14.
57. Dolby AE. (1968) Recurrent Mikulicz's oral aphthae. Their relationship to the menstrual cycle. *Br Dent J,* **124,** 359-60.
58. Donatsky O. (1976) A leucocyte migration study on the cell-mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand [C],* **84**, 227-34.
59. Donatsky O. (1973) Epidemiological study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. *Community Dent Oral Epidemiol*, **1**, 37-40.
60. Edres MA, Scully C, Gelbier M. (1997) Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J,* **182**, 144-6.
61. Evereklioglu C. (2005) Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol,* **50**, 297-350.
62. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. (1982) Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **54**, 33-8.

63. Fahmy MS. (1976) Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol,* **4**, 160-64.
64. Fakhry-Smith S, Din C, Nathoo SA, Gaffar A. (1997) Clearance of sodium lauryl sulphate from the oral cavity. *J Clin Periodontol,* **24,** 313-7.
65. Feder HM Jr. (2000) Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr,* **12**, 253-6.
66. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. (2008) Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med,* **37**, 319-23.
67. Field AE, Rotter E, Speechley JA, Tyldesley WR. (1987) Clinical and haematological assessment of children with recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J,* **163**, 19-22.
68. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. (1992) Recurrent aphthous ulceration in children-a review. *Int J Paediatr Dent,***2,** 1-10.
69. Filiz EE, Öztürkcan S, Yüceyar H, Kandiloğlu AR, Şendil AZ. (2002) Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde helikobakter pilorinin rolü. *T Klin J Dermatol,* **12**, 61-65.
70. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, Zvaifler NJ, Barber J, O'Duffy JD. (1985) Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med,* **79**, 65-72.
71. Fitzpatrick TB, Freedberg MI, Austen FK, Wolff K. *Dermatology in General Medicine* 3rd ed. New York, Mc-Graw Hill Book Company 1987 pp 1174-77.
72. Floto RA, Smith KG. (2003) The vagus nerve, macrophages and nicotine. *Lancet,* **361,** 1069-70.
73. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. (2002) Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol,* **129,** 1365-9.
74. Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. (2000) Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol,* **13**, 20-33.
75. Fridh G, Koch G. (1999) Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. *Swed Dent J,* **23**, 49-57.

76. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ et al. (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet,* **10**, 111-3.
77. Gadol N, Greenspan JS, Hoover CI, Olson JA. (1985) Leukocyte migration inhibition in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol,* **14**, 121-32.
78. Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. (1985) HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **59**, 364-70.
79. García-Pola Vallejo MJ, Martínez Díaz-Canel AI, García Martín JM, González García M. (2002) Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol,* **30**, 277-85.
80. Ghodratnama F, Riggio MP, Wray D. (1997) Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med,* **26**, 192-7.
81. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. (1990) *Hematopoietic agents*. In: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Pres Inc.
82. Goyette P, Frosst P, Rosenblatt DS, Rozen R. (1995) Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenotype correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Am J Hum Genet,* **56**, 1052-9.
83. Goyette P, Pai A, Milos R, Frosst P, Tran P, Chen Z, Chan M, Rozen R. (1998) Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome,* **9**, 652-6.
84. Görpelioğlu C, Silsüpür G, Erdal E. (2006) Rekürren aftöz stomatitli hastalarda serum çinko, ferritin, vitamin B12 düzeyleri ve psikolojik testlerin değerlendirilmesi. *Dermatose,* **2**, 116-119.
85. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. (1992) Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **74**, 463-5.
86. Grandone E, Margaglione M, Colaizze D, Caopucci G, Scianname N, Montanaro S. (1997) Factor V Leiden, C>T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility top re-clempsia. *Thromb Haemost,* **77**, 1052–1054.
87. Graykowski EA, Kingman A. (1978) Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol,* **7**, 376-82.

88. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. (1981) Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clin Exp Immunol,* **44**, 603-10.
89. Greer RO Jr, Lindenmuth JE, Juarez T, Khandwala A. (1993) A double-blind study of topically applied 5% amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg,* **51**, 243-8;
90. Grinspan D, Blanco GF, Agüero S. (1989) Treatment of aphthae with thalidomide. *J Am Acad Dermatol,* **20**, 1060-3.
91. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y, Senocak M, Yazici H. (1997) Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum,* **40**, 769-74.
92. Hasan A, Childerstone A, Pervin K, Shinnick T, Mizushima Y, Van der Zee R, Vaughan R, Lehner T. (1995) Recognition of a unique peptide epitope of the mycobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immunol,* **99**, 392-7.
93. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. (2004) Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis,* **63**, 744-5.
94. Hay KD, Reade PC. (1984) The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **57**, 504-7.
95. Häyrinen-Immonen R, Nordström D, Malmström M, Hietanen J, Konttinen YT. (1991) Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J Dent Res,* **99**, 510-8.
96. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH. (1999) The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis,* **5**, 39-43.
97. Heijmans BT, Gussekloo J, Kluft C, Droog S, Lagaay AM, Knook DL, Westendorp RG, Slagboom EP. (1999) Mortality risk in men is associated with a common mutation in the methylene-tetrahydrofolate reductase gene (MTHFR). *Eur J Hum Genet,* **7**, 197-204.
98. Henricsson V, Axéll T. (1985) Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand,* **43**, 47-52.
99. Herbert V. (1987) Making sense of laboratory tests of folate status: folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol,* **26**, 199-207.

100. Homberger A, Linnebank M, Winter C, Willenbring H, Marquardt T, Harms E, Koch HG. (2000) Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet,* **8**, 725-9.

101. Howell RM, Cohen DM, Powell GL, Green JG. (1988) The use of low energy laser therapy to treat aphthous ulcers. *Ann Dent,* **47**, 16-8.

102. Hung J, Yang TL, Urrutia TF, Li R, Perry CA, Hata H, Cogger EA, Moriarty DJ, Caudill MA. (2006) Additional food folate derived exclusively from natural sources improves folate status in young women with the MTHFR 677 CC or TT genotype. *J Nutr Biochem,* **17**, 728-34.

103. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. (1993) Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **75**, 595-8.

104. Hunter L, Addy M. (1987) Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration. A double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J,* **162**, 106-10.

105. International Study Group For Behcet's Disease. (1990) Criteria for diagnosisof Behcet's disease. *Lanset,* **335**, 1078-1080.

106. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. (2002) Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Dis,* **8**, 218-23.

107. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. (2006) Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis,* **12**, 1-21.

108. Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, Perschel FH, González JB, Fitzner RG, Orfanos CE, Zouboulis CC. (2007) Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behçet's disease. *J Invest Dermatol,* **127**, 81-9.

109. Karamızrak G, Tomruk E. (1980) Rekürran aftosisli on olguda levamisol tedavisi ile aldığımız sonuçlar. *Deri Hast Frengi Arş,* **14**, 15-18.

110. Kato I, Dnistrian AM, Schwartz M, Toniolo P, Koenig K, Shore RE, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Riboli E. (1999) Serum folate, homocysteine and colorectal cancer risk in women: a nested case-control study. *Br J Cancer,* **79**, 1917-22.

111. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. (1994) Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol,* **31**, 459-461.

112. Kaye JM, Stanton KG, McCann VJ, Vasikaran SD, Burke V, Taylor RR, van Bockxmeer FM. (2002) Homocysteine, folate, methylene tetrahydrofolate reductase genotype and vascular morbidity in diabetic subjects. *Clin Sci (Lond),* **102**, 631-7.

113. Kayhan-Bektaş K, Ünür M: (2006) Sigara içmeyen bireylerde rekürrent aftöz stomatitlerin etyolojisi: 164 olgunun analizi. *İÜ Dişhek Fak Derg*, **40**, 1-5

114. Kılınç M, Yüregir GT, Ekerbiçer H. Anaemia and iron-deficiency anaemia in south-east Anatolia. *Eur J Haematol,* 200**69**, 280-3.

115. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. (1994) Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol,* **22**, 243-53.

116. Kluijtmans LA, Kastelein JJ, Lindemans J, Boers GH, Heil SG, Bruschke AV, Jukema JW, van den Heuvel LP, Trijbels FJ, Boerma GJ, Verheugt FW, Willems F, Blom HJ. (1997) Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in coronary artery disease. *Circulation,* **96**, 2573-7.

117. Koray M, Ak G, Kürklü E, Tanyeri H, Aydin F, Oguz FS, Temurhan S, Ciltci H, Carin M, Onal AE, Ozdilli K. (2009) The effect of β-Glucan on Recurrent Aphthous Stomatitis. *J Altern Complement Med,* Feb 13.

118. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. (2000) The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet,* **96**, 762-4.

119. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübiger N. (2004) The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum,* **33**, 320-35.

120. Köybaşı S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. (2006) Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol,* **27**, 229-32.

121. Kupferminc MJ, Fait G, Many A, Gordon D, Eldor A, Lessing JB. (1999) Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med,* **340**, -13.

122. Kurtaran H, Karadağ A, Catal F, Aktaş D. (2004) PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turk J Pediatr,* **46**, 354-6.

123. Kurulgan E. (2005) *Akciğer kanserli hastalarda MTHFR C677T gen polimorfizminin incelenmesi.* (Yüksek Lisans Tezi) İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı.

124. Lähteenoja H, Mäki M, Viander M, Räihä I, Vilja P, Rantala I, Toivanen A, Syrjänen S. (2000) Local challenge on oral mucosa with an alpha-gliadin related synthetic peptide in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol,* **95**, 2880-7.

125. Lascaris G. (2003) *Color atlas of oral disease*. 3rd ed. New York Thieme, pp 216.

126. Lehmann M, Gottfries CG, Regland B. (1999) Identification of cognitive impairment in the elderly: homocysteine is an early marker. *Dement Geriatr Cogn Disord,* **10**, 2-20.

127. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. (1982) The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behcet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology,* **47**, 581-7.

128. Lehner T. (1978) Immunological aspects of recurrent oral ulceration and Behçet's syndrome. *J Oral Pathol,* **7**:424-30.

129. Lehner T. (1969) Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol,* **97**, 481-94.

130. Lehner T. (1977) Progress report. Oral ulceration and Behçet's syndrome. *Gut,* **18**, 491-511.

131. Lerner V, Kanevsky M, Dwolatzky T, Rouach T, Kamin R, Miodownik C. (2006) Vitamin B12 and folate serum levels in newly admitted psychiatric patients. *Clin Nutr,* **25**, 60-7.

132. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. (2005) Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol,* **52**, 500-8.

133. Liu CS, Chen CH, Chiang HC, et al. (2007) B-group vitamins, MTHFR C677T polymorphism and carotid intima-media thickness in clinically healthy subjects. *Eur J Clin Nutr,* **61**, 996-1003.

134. Lwin H, Yokoyama T, Date C, Yoshiike N, Kokubo Y, Tanaka H. (2002) Are the associations between life-style related factors and plasma total homocysteine concentration different according to polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene (C677T MTHFR)? A cross-sectional study in a Japanese rural population. *J Epidemiol,* **12**, 126-35.

135. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, Willett WC, Selhub J, Hennekens CH, Rozen R. (1997) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res,* **57**, 1098-102.

136. Ma J, Stampfer MJ, Hennekens CH, Frosst P, Selhub J, Horsford J, Malinow MR, Willett WC, Rozen R. (1996) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians. *Circulation,* **94**, 2410-6.

137. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. (1991) Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **71**, 678-83.

138. MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. (1992) Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **73**, 283-8.

139. Mager A, Battler A, Birnbaum Y, Magal N, Shohat M. (2002) Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotypes, and age at onset of symptoms of myocardial ischemia. *Am J Cardiol,* **89**, 919-23.

140. Main DM, Ritchie GM. (1967) Cyclic changes in oral smears from young menstruating women. *Br J Dermatol,* **79**, 20-30.

141. Majorana A, Sapelli PL, Malagoli A, Meini A, Pillan MN, Duse M, Ugazio AG. (1992) Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis. The clinical and immunogenetic aspects. *Minerva Stomatol,* **41**, 33-40.

142. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA, Block PC, Holzgang CR, Anderson PH, Seltzer D, Upson B, Lin QR. (1997)

The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol,* **17**, 1157-62.

143. Manders SM, Kostman JR, Mendez L, Russin VL. (1995) Thalidomide-resistant HIV-associated aphthae successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. *J Am Acad Dermatol,* **33**, 380-2.

144. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. (1987) Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr,* **110**, 43-6.

145. Martínez de Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdéz-Leal R, Ortíz-López R, Rojas-Martínez A, Limón-Benavides C, et al. (2001) Folate levels and N(5),N(10)-methylenetetrahydrofolate reductase genotype (MTHFR) in mothers of offspring with neural tube defects: a case-control study. *Arch Med Res,* **32**, 277-82.

146. Matsushita S, Muramatsu T, Arai H, Matsui T, Higuchi S. (1997) The frequency of the methylenetetrahydrofolate reductase-gene mutation varies with age in the normal population. *Am J Hum Genet,* **61**, 1459-60.

147. Matthews RW, Scully CM, Levers BG, Hislop WS. (1987) Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **63**, 189-91.

148. Mc Cullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. (2007) Recurrent aphthous stomatitis revisited: clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *Oral Pathol Med,* **36**, 615-620.

149. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. (1996) Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med,* **25**, 357-9.

150. McCartan BE, Sullivan A. (1992) The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol,* **80**, 455-8.

151. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. (2003) Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin,* **21**, 41-48.

152. Meini A, Pillan MN, Plebani A, Ugazio AG, Majorana A, Sapelli PL. (1993) High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol,* **88**, 972.

153. Meisel C, Cascorbi I, Gerloff T, Stangl V, Laule M, Müller JM, Wernecke KD, Baumann G, Roots I, Stangl K. (2001) Identification of six methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genotypes resulting from common polymorphisms: impact on plasma homocysteine levels and development of coronary artery disease. *Atherosclerosis,* **154**, 651-8.

154. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. (2005) Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol,* **32**, 98-105.

155. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. (1977a) Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **43**, 886-91.

156. Miller MF, Ship II. (1977b) A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent apthous ulcers in a Professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **43**, 532-537.

157. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D, Conley MR, Weir DG, Scott JM. (1997) Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet,* **349**, 1591-3.

158. Morita H, Taguchi J, Kurihara H, Kitaoka M, Kaneda H, Kurihara Y, Maemura K, Shindo T, Minamino T, Ohno M, Yamaoki K, Ogasawara K, Aizawa T, Suzuki S, Yazaki Y. (1997) Genetic polymorphism of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) as a risk factor for coronary artery disease. *Circulation,* **95**, 2032-6.

159. Murray B, Biagioni PA, Lamey PJ. (2006) The efficacy of amlexanox OraDisc on the prevention of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med,* **35**,117-22.

160. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. (1991) *Harper's Biochemistry.* Connecticut: Appleton and Lange pp 557-8.

161. Muzyka BC, Glick M. (1994) Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **77**, 116-20.

162. Natah SS, Häyrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmström M, Konttinen YT. (1998) Quantitative assessment of mast cells in recurrent aphthous ulcers (RAU*). J Oral Pathol Med,* **27**, 124-9.

163. Natah SS, Häyrinen-Immonen R, Hietanen J, Patinen P, Malmström M, Savilahti E, Konttinen YT. (2000) Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg,* **29**, 375-80.

164. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinen-Immonen R. (2004) Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg,* **33**, 221-34.

165. Nelen WL, Blom HJ, Thomas CM, Steegers EA, Boers GH, Eskes TK. (1998) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr,* **128,** 1336-41.

166. Nishio K, Goto Y, Kondo T, Ito S, Ishida Y, Kawai S, Naito M, Wakai K, Hamajima N. (2008) Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake. *J Epidemiol,* **18**, 125-31.

167. Nishiyama M, Kato Y, Hashimoto M, Yukawa S, Omori K. (2000) Apolipoprotein E, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutation and the risk of senile dementia--an epidemiological study using the polymerase chain reaction (PCR) method. *J Epidemiol,* **10**, 163-72.

168. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. (1991) Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med,* **20**, 473-5

169. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. (1991) Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med,* **20**, 389-91.

170. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. (2001) A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* **91**, 45-9.

171. Olson JA, Feinberg I, Silverman S Jr, Abrams D, Greenspan JS. (1982) Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **54**, 517-20.

172. Orfanos CE, Garbe C. (2002) *Therapie der Hautkrankheiten*. 2.Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 578-590.

173. Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, Brown T. (1990) The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol,* **126**, 940-4.

174. Ozkul Y, Evereklioglu C, Borlu M, Taheri S, Calis M, Dündar M, Ilhan O. (2005) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Behcet's patients with or without ocular involvement. *Br J Ophthalmol,* **89**, 1634-7.

175. Özbakır F, Yazici H, Mat C, Tüzün Y, Yurdakul S, Yilmazer S. (1987) HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol,* **5**, 263-5.

176. Özkardeş A. (1993) *Rekürran aftöz stomatitde serum demir, total demir bağlama kapasitesi, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri* (Uzmanlık Tezi). Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı.

177. Öztürk G, Erboz S, Günbay S, Özkılıç H. (1992) Rekürrent aftöz stomatitte serum B12, folik asit, demir ve ferritin düzeyleri. *Deri Hast Frengi Arş,* **26,** 13-16.

178. Paksefat V. (1996) *Rekürrent aftöz stomatitli olgularda klinik ve immunolojik değerlendirmeler.* (Uzmanlık Tezi) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı.

179. Parle-McDermott A, Mills JL, Molloy AM, Carroll N, et al. (2006) The MTHFR 1298CC and 677TT genotypes have opposite associations with red cell folate levels. *Mol Genet Metab,* **88**, 290-4.

180. Passaro A, Vanini A, Calzoni F, Alberti L, Zamboni PF, Fellin R, Solini A. (2001) Plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase mutation and carotid damage in elderly healthy women. *Atherosclerosis,* **157**, 175-80.

181. Pedersen A, Hornsleth A. (1993a) Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med,* **22**, 64-8.

182. Pedersen A, Pedersen BK. (1993b) Natural killer cell function and number of peripheral blood are not altered in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol;* **76**, 616-9.

183. Pedersen A, Pedersen BK. (1994) γδ T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration. *Clin Immunol,* **72**, 98-104.

184. Pedersen A. (1989) Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med,* **18**, 119-22.

185. Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ. (2001) Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int J Mol Med,* **8**, 509-11.

186. Pepe G, Camacho Vanegas O, Giusti B, Brunelli T, et al. (1998) Heterogeneity in world distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet,* **63**, 917-20.

187. Pişkin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. (2002) Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol,* **16**, 66-7.

188. Pongissawaranun W, Laohapand P. (1991) Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. *Community Dent Oral Epidemiol,* **19**, 52-53.

189. Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. (1997) Serum IgG antibodies to Helicobacter pylori in patients with recurrent aphthous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* **83**, 325-8.

190. Porter SR, Scully C, Flint S. (1988) Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **66**, 41-4.

191. Porter SR, Scully C, Pedersen A. (1998) Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med,* **9**, 306-321.

192. Porter SR, Scully C. (1991) Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol,* **16**, 235-43.

193. Postiglione A, Milan G, Ruocco A, Gallotta G, Guiotto G, Di Minno G. (2001) Plasma folate, vitamin B(12), and total homocysteine and homozygosity for the C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene in patients with Alzheimer's dementia. A case-control study. *Gerontology,* **47**, 324-9.

194. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, Ness RB, Crombleholme WR, Roberts JM. (1999) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig,* **6**, 74-9.

195. Rady PL, Tyring SK, Hudnall SD, Vargas T, Kellner LH, Nitowsky H, Matalon RK. (1999) Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): the incidence of mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Med Genet,* **86**, 380-4.

196. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. (1994) Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med,* **236**, 341-3.

197. Regland B, Gottfries CG, Oreland L. (1991) Vitamin B12-induced reduction of platelet monoamine oxidase activity in patients with dementia and pernicious anaemia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci,* **240**, 288-91.

198. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, Scully C. (1985) Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J,* **159**, 361-67.

199. Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D. (1996) Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr,* **63**, 306-14.

200. Rogers RS 3rd, Hutton KP. (1986) Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Australas J Dermatol,* **27,** 98-103.

201. Rogers RS 3rd, Movius DL, Pierre RV. (1976) Lymphocyte-epithelial cell interactions in oral mucosal inflammatory diseases. *J Invest Dermatol,* **67**, 599-602.

202. Rogers RS. (2003) Complex aphthosis. *Adv Exp Med Biol,* **528**, 311-16.

203. Rogers RS. (1977) Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J. Invest. Dermatol,* **69**, 499-509

204. Rozen R, Fraser FC, Shaw G. (1999) Decreased proportion of female newborn infants homozygous for the 677 C-->T mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Med Genet,* **83**, 142-3.

205. Rozen R. (1998) *Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer.* Reunion, Metionin metabolism, molecular mechanisms and clinical implications. Index no 6, March 1-5, University of Nevarra and Granada, Spain. Erişim 12.05.2003. http://www.boehringer-ingelheim.es/workshop-methionina/anglesa/cap6.htm

206. Saito M, Kato H, Tsuchida T, Konaka C. (1994) Chemoprevention effects on bronchial squamous metaplasia by folate and vitamin B12 in heavy smokers. *Chest,* **106**, 496-9.

207. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, Dan P, Geck P. (1973) Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol,* **44**, 712-4.

208. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. (1991) Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med,* **173**, 699-703.

209. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. (1986) Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol,* **15**, 191-5.

210. Sayan C. (1997) *Rekürran aftöz stomatit etyolojisinde demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliğinin yeri.* (Uzmanlık Tezi) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı.

211. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB. (1998) Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Am J Hum Genet,* **62**, 1258-60.

212. Schroeder HE, Müller-Glauser W, Sallay K. (1984) Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* **58**, 293-305.

213. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow MR, Rosendaal FR, Beverly RK, Hess DL, Psaty BM, et al. (1997) Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation,* **96**, 412-7.

214. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. (2002) Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther,* **15**, 185-205.

215. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. (2003) The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc,* **134**, 200-7.

216. Scully C, Porter S. (2008) Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg,* **46**, 198-206.

217. Scully C, Porter S. (1989) Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med,* **18**, 21-27.

218. Sell SM, Lugemwa PR. (1999) Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Genet Test,* **3**, 287-9.

219. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. (1970) The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **30**, 624-30.

220. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. (1979) Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum,* **8**, 223-60.

221. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. (2000) Helicobacter pylori in oral ulcerations. *J Oral Sci,* **42**, 225-9.

222. Ship II. (1972) Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **33**, 400-406.

223. Ship II. (1965) Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res,* **44**, 837-44.

224. Ship II. (1966) Socioeconomic status and recurrent aphthous ulcers. *JADA,* **73**, 120-123.

225. Ship JA, Ahvez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. (2002) Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int,* **31**, 95-112.

226. Ship JA. (1996) Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod,* **81**, 141-7.

227. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. (1992) Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **74**, 455-8.

228. Shulman JD. (2005) Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent,* **15**, 89-97.

229. Silver H. (2000) Vitamin B 12 levels are low in hospitalized psychiatric patients. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, **37**, 41-5.

230. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. (2001) Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med,* **30**, 275-80.

231. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. (1996) Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol,* **23,** 778-81.

232. Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. (1996) Polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Med Sci,* **96**, 12810-15.

233. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. (1997) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *J Med Genet,* **34**, 525–526.

234. Solomon PR, Selvam GS, Shanmugam G. (2008) Polymorphism in ADH and MTHFR genes in oral squamous cell carcinoma of Indians. *Oral Dis,* **14**, 633-9.

235. Soysal T. (2001) *Megaloblastik Anemiler*. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu. 19-20 Nisan 2001 s.33-47.

236. Spector R, Lorenzo AV. (1975) Folate transport in the central nervous system. *Am J Physiol,* **229**, 777-82.

237. Stanley HR. (1972) Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **33**, 407-16.

238. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, Selhub J. (2000) Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr,* **130**, 2238-42.

239. Studd M, McCance DJ, Lehner T. (1991) Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol,* **34**, 39-43.

240. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. (1998) Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med,* **27**:168-75.

241. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. (2003) Levamisole and Chinese medicinal herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med,* **32**, 206-14.

242. Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chiang CP. (2000) Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. *Proc Natl Sci Counc Repub China B,* **24**, 116-22.

243. Sun A, Chu CT, Wu YC, Yuan JH. (1991) Mechanisms of depressed natural killer cell activity in recurrent aphthous ulcers. *Clin Immunol Immunopathol,* **60**, 83-92.

244. Sweet RD. (1964) An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol,* **76**, 349-356.

245. Tanyeri H. (2000) *Oral mukozanın immünolojik hastalıkları ve tedavileri,* İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, pp 15-35.

246. Taşçıoğlu N, Taheri S, Saatçi Ç, Özkul Y. (2006) Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni 677C→T Polimorfizminin İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi,* **15**, 41-45.

247. Taylor LJ, Bagg J, Walker DM, Peters TJ. (1992) Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med,* **21**, 21-5.

248. Thomas DW, Bagg J, Walker DM. (1990) Characterisation of the effector cells responsible for the in vitro cytotoxicity of blood leucocytes from aphthous ulcer patients for oral epithelial cells. *Gut,* **31**, 294-9.

249. Thomas DW, Bagg J, Walker DM. (1988) The in vitro cytotoxic effect of leukocytes from patients with recurrent aphthous ulceration upon mouse 3T3 fibroblasts. *J Oral Pathol,* **17**, 421-5.

250. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. (1973) Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. *J Clin Pathol,* **26**, 371-4.

251. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. (2002) Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health,* **33**, 872-7.

252. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol,* **143**, 463-70.

253. Tokgözoğlu SL, Alikaşifoğlu M, Unsal, Atalar E, Aytemir K, Ozer N, Ovünç K, Usal O, Kes S, Tunçbilek E. (1999) Methylene tetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart,* **81**, 518-22.

254. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. (2000) Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol,* **39**, 358-60.

255. Tüzün Y, Günaydın İ, Tankurt N, Yurdakul S. (1986) *Çamaş bölgesi köylerinde rekürran aftöz stomatit sıklığı.* In: XI. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı, Samsun, 329-331.

256. Tüzün Y, Tüzün B, Enver Ö. (1994) *Dudak ve ağız boşluğu hastalıkları.* In: Dermatoloji Eds. Tüzün y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2nd edit. s.537-554.

257. Tyldesley WR. (1983) Stomatitis and recurrent oral ulceration: is a full blood screen necessary? *Br J Oral Surg,* **21**, 27-30.

258. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. (1993) Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr,* **57**, 47-53.

259. Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A. (2003) Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control,* **12**, 86-8.

260. Ünür M, Doğan-Onur Ö. (2003) *Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavileri*. İstanbul Quintessence Yayıncılık Ltd.Şti. pp 47-53.

261. van der Put NM, Gabreëls F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. (1998) A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet,* **62**, 1044-51.

262. van Eden W, van der Zee R, Paul AG, Prakken BJ, Wendling U, Anderton SM, Wauben MH. (1998) Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory diseases? *Immunol Today,***19,** 303-7.

263. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, Press Y. (2009) Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med,* **22**, 9-16.

264. Wald DS, Law M, Morris JK. (2002) Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ,* **325**:1202.

265. Weinstein SJ, Gridley G, Harty LC, Diehl SR, Brown LM, Winn DM, Bravo-Otero E, Hayes RB. (2002) Folate intake, serum homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype are not associated with oral cancer risk in Puerto Rico. *J Nutr,* **132**, 762-7.

266. Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, Ritvanen A, Renlund M, et al. (2003) Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet,* **40**, 619-25.

267. Wilcken B, Wilcken B, Bamforth F, Li Z, Zhu H, et.al. (2003) Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. *J Med Genet,* **40**, 619-25.

268. Wingard LB, Brody TM, Lamer J, Schwartz A. (1991) *Human Pharmacology: Molecular to clinical.* St Louis: Mosby Year Book.

269. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon AW, et al. (1978) Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol,* **7**, 418-23.

270. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. (1975) Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J,* **31,** 490-3.

271. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. (1982) Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol,* **54**, 388-95.

272. Wray D. (1981) Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci*, **26**, 737-40.

273. Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. (1981) Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine (Baltimore),* **60**, 1-13.

274. Yilmaz H, Agachan B, Ergen A, Karaalib ZE, Isbir T. (2004a) Methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation and left ventricular hypertrophy in Turkish patients with type II diabetes mellitus. *J Biochem Mol Biol,* **37**, 234-8.

275. Yilmaz H, Isbir S, Agachan B, Ergen A, Farsak B, Isbir T. (2006) C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct,* **24**, 87-90.

276. Yilmaz H, Unlüçerçi Y, Gürdöl F, Isbilen E, Isbir T. (2004b) Association of pre-eclampsia with hyperhomocysteinaemia and methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in a Turkish population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol,* **44**, 423-7.

277. Yoo JH, Park SC. (2000) Low plasma folate in combination with the 677 C-->T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in Koreans. *Thromb Res,* **97**, 77-84.

278. Young SN, Ghadirian AM. (1989) Folic acid and psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,* **13**, 841-63.

279. Yücel AE, Karıncaoğlu M, Yücel A, Yoloğlu S. (1995) Üniversite öğrencilerinde tekrarlayıcı oral aft. In: V. Ulusal Behçet Kongresi Özet Kitabı. İstanbul. p 20.

280. Zain RB. (2000) Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci,* **42**, 15-9.

281. Zeybek U, Yaylim I, Yilmaz H, Ağaçhan B, Ergen A, Arikan S, Bayrak S, Isbir T. (2007) Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct,* **25**, 419-22.

282. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, Colditz GA, Hankinson SE. (2003) Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst,* **95**, 373-80.

283. Zouboulis CC. (2004) Extended venous thrombosis in Adamantiades-Behçet's disease. *Eur J Dermatol,* **14**, 268-71.

FORMLAR

Form 1: Gönüllü Bilgilendirme Formu

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur (Rıza) Formu Örneği

Rekürrent aftöz stomatit etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve bu nedenle kesin tedavisi henüz bulunamamış bir hastalıktır. Kliniğimizde ilk muayeneleriniz yapıldıktan ve hasta kartınız doldurulduktan sonra sizden alınacak kan örnekleri metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) C677T gen polimorfizminin tayini için kullanılacaktır. Bu çalışmanın amacı; alınan bu kan örneklerinizde MTHFR gen polimorfizmlerinin araştırılması ve bu polimorfizm ile hastalığınız arasında bir ilişkinin var olup olmadığı ve hastalığa yatkınlık konusunda bir etkisinin olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olmaktır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular size açıklanacaktır.

Çalışmaya, ağzında çok sık aralıklarla aft çıkan ve belirlediğimiz kriterlere uygun hastalar ve kontrol amacıyla sağlıklı kişiler, gönüllü olarak katılacaktır. Çalışmada gönüllünün sadece kanı kullanılacak olup başka herhangi bir çalışma yapılmayacaktır. Bu kanlar, başka bir işlem için kullanılmayacak olup bu çalışmanın size hiçbir zararı yoktur. İstenmeyen etki oluşturma riski yoktur. Gönüllünün veya araştırıcının talebi halinde hiçbir mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılınabilir.

Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırıcı ve destekleyiciye aittir. Bu işlemler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bu işlemlerle ilgili karşılaşabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere gerekirse ulaşabileceklerdir. Genetik bilgileriniz, kişilik bilgileriniz ve isminiz gizli tutulacaktır. Çalışmada hastalığınız ile ilgili önemli bir bilgiye ulaşılırsa size bildirilecektir. Bu formu imzalasanız bile istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamaları yaptım.

Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Doktor: A. Duygu Ofluoğlu

Tel: 0 212 414 20 20 – 30353 Cep Tel: 0 532 366 81 90

Hastanın Adı ve Soyadı

Tarih: İmza:

Form 2: Hasta Takip Formu

HASTA TAKİP FORMU

OLGU NO: **TARİH:**

1. Adı-Soyadı:
2. Adres-Tel:
3. Doğum Yeri ve Tarihi:
4. Cinsiyeti: 1- Kadın 2- Erkek
5. Eğitim Durumu: Yıl
6. Mesleği
   □ İşçi □ Memur-Kadrolu Personel □ Ev hanımı-İşsiz-Emekli
   □ Serbest meslek □ Öğrenci
7. Sistemik Hastalık Varlığı
   □ Kalp-damar Hastalıkları □ Sindirim sistemi problemi □ Sinir Sist.
   □ Diyabet □ Sağlıklı (sistemik hast. yok)
8. Düzenli olarak kullandığınız bir ilaç var mı? □ Evet □ Hayır
9. Herhangi bir ilaca, besine ya da anestezik maddeye karşı alerjiniz var mı?
   □ Evet □ Hayır
10. Sigara ve/veya alkol kullanıyor musunuz?
    □ Sigara .....Yıldır .....adet
    □ Alkol .....Yıldır .....duble
11. Kaç yıldır aftöz lezyonlardan şikayetçisiniz?
12. Son 6 ay içerisinde ağzınızda kaç kez aftöz lezyon oluştu?
    □1-2 Kez □3-5 Kez □ 6 ve üzeri
13. Oluşan aftöz lezyonların tipi
    □ Minör □ Major □Herpetiform
14. Aftöz lezyonların iyileşme süresi
    □ 3-7 gün □ 7-14 gün □ 14 günden uzun
15. Aft oluştuğu dönemde ağzınızdaki ağrıyı nasıl değerlendirirsiniz?

0 1 2 **3** 4 5 6 **7** 8 9 **10**

17. Lezyonlara yönelik olarak ilaç kullandınız mı?

□ Topikal Steroid □ Ağız gargarası

□ Antibiyotik □ Diğer

18. Ailenizde RAS hastalığı olan başka bir birey var mı?

□ Anne-Baba □ Eş □ Çocuk

□ 1. derece akraba □ Diğer

19. Diş fırçalama alışkanlığınız

□ Düzenli diş fırçalama alışkanlığım yok □ Günde 1 defa fırçalarım

□ Günde iki/ üç defa fırçalarım

20. Ağız sağlığınızı nasıl değerlendiriyorsunuz?

□ İyi □ Orta □ Kötü

21. Ülser Şiddet Skoru

	Değer 0	**Değer 1**	**Değer 2**	**Değer 3**
Sayı:	Ülser yok	1 ülser	iki ülser	3 ve 3'ten daha fazla ülser
Süre:	0 gün	7 günden az	7 gün	7 günden fazla
Ülsersiz period:	30 günden fazla	15-29 gün arası	1-14 gün arası	Ülsersiz period yok
Lokalizasyon:	Ülser yok	Oral mukozanın 1 bölgesinde	Oral mukozanın 2 bölgesinde	Oral mukozanın 2'den daha fazla bölgesinde
Ağrı:	Ağrı yok	Hafif ağrı	Orta derecede ağrı	Şiddetli ağrı

22. Hematolojik Değerlendirmeler (Laboraturadan alınan sonuç kağıtlarının fotokopileri çekilerek hasta dosyalarına eklenmiştir).

ETİK KURUL KARARI

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	A. Duygu	**Soyadı**	OFLUOĞLU
Doğ.Yeri	İstanbul	**Doğ.Tar.**	16.03.1979
Uyruğu	T.C	**TC Kim No**	13960186172
Email	duyguofluoglu@gmail.com	**Tel**	532-3668190

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mez. Yılı**
Doktora	İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD	2009
Yük.Lis.	Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2001
Lisans		
Lise	Ankara Yıldırım Bayezid Anadolu Lisesi	1996

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
1.	Doktora öğrencisi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD	2004-2009
2.	Diş Hekimi (Sivil Memur)	3. Kolordu NATO Karargahı Özel B Tipi Dispanseri	2003-2004
3.	Diş Hekimi	Bayındır Diş Klinikleri-Taksim	2002-2003
4.	Diş Hekimi	Özel Ata Diş Polikliniği	2001-2002

Yabancı Dilleri	**Okuduğunu Anlama***	**Konuşma***	**Yazma***	**KPDS/ÜDS Puanı**	**(Diğer) Puanı**
İngilizce	İyi	İyi	İyi	71.250	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	**Eşit Ağırlık**	**Sözel**
LES Puanı	59.736	59.633	59.529
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	**Kullanma becerisi**
Word	İyi
Excel	İyi
Powerpoint	İyi

Yayınları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

A. Yurtdışı Uluslar arası Bilimsel Dergilerdeki Yayınlar

1. Ofluoğlu D, Ertas B, Basarer N, Ergun S, Bilgic B, Tanyeri H. Bilateral central giant cell granuloma of the mandible: A case report. Oral Dis. 2006;12 Suppl 1:10
2. E Baltacıoğlu, FC Şenel, B Özen, AD Ofluoğlu, Ş Ersöz, R Kebudi, H Tanyeri. Clinical pathological and radiological evaluation of disseminated Langerhans' cell histiocytosis in a 30-month-old boy. Dentomaxillofacial Radiology 2007; 36: 1-6.

B. Yurtiçi Ulusal Bilimsel Dergilerdeki Yayınlar

1- Ofluoğlu D, Koray M, Ergun S, Ak G, Tanyeri H. Çocuklarda Üst Çenede Meydana Gelen Dentoalveolar Yaralanmaların Değerlendirilmesi. Türk Diş Hekimliği Dergisi, 2006;65:187-191.

2- Ofluoğlu D, Ertaş B, Aslan O, Başerer N, Karadeniz A, Özlük Y, Tanyeri H. Total Protez Uyumsuzluğu İle Bulgu Veren Maksiller Sinüs İnfrastrüktürel Adenoid Kistik Karsinom Olgusu. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi, 2006;40:31-36.

3- Ofluoğlu D, Tanyeri H. Bilinçli Sedasyon. Diş Hekimliğinde Klinik Dergisi. 2007;21:49-57.

4- Ofluoğlu D, Koray M, Baran A, Tanyeri H. Crohn Hastalığı: Bir Olgu Nedeniyle. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi, cilt 42 sayı 1-2.

5- Koray M, Ofluoğlu D, Uzman A, Tanyeri H. Travma sonucu alt dudakta gömülü kalan diş parçasının yerine yeniden yapıştırılması. Türk Diş Hekimliği Dergisi, 2008;71:27-30.

6- Ofluoğlu D, Ergun S, Olgaç V, Saruhanoğlu A, Tanyeri H. Cemento-Ossifiying Fibroma of the mandible: A case report. 2008;72:79-82.

7- Tanyeri H, Ofluoğlu D, Karataşlı G, Yılmazer R. Oral Kanserlerin Teşhisinde Diş Hekimlerinin Rolü: İki Olgu Nedeniyle. İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Dergisi. 2008;42:11-16.

C. Uluslar arası ve Ulusal Kongre ve Bilimsel Toplantılarda Sunulan Sözel Bildiri ve Posterler

1. Ergun S, Ertaş B, Koray M, Ak G, Ofluoğlu D, Tanyeri H. Pleomorphic Adenoma With An Unusual Size-Report Of Two Cases. Ağız Hastalıkları I. Uluslararası Kongresi. 02-05 Haziran 2005, İstanbul.(Poster)
2. Ergun S, Ofluoğlu D, Ak G, Tanyeri H. Anterior Maxillary Alveolar Bone Fractures: Report Of Five Cases And Review Of The Literature. Ağız Hastalıkları I. Uluslararası Kongresi. 02-05 Haziran 2005, İstanbul. (Poster)
3. Ofluoğlu D, B Ertaş, N Basarer, S Ergun, B Bilgiç, H Tanyeri. Bilateral Giant Cell Granuloma Of The Mandible: A Case Report. 8th Biennial Congress Of The European Association Of The Oral Medicine. 31 August- 2 September 2006, Zagreb, Croatia. (Sözel Bildiri)
4. Ofluoğlu D, Ceyhan A, Erer B, Evlioğlu G, Kamalı S, Kürklü E, Tanyeri H. Sistemik Skleroderma: Bir Olgu Nedeniyle. Oral Cerrahi Derneği'nin VII. Protez Akademisi ve Gnatholoji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi (Uluslararası katılımlı) 27 Mayıs-2 Haziran 2006, Bodrum. (Sözel Bildiri)
5. Ofluoğlu D, Ertaş B, Başarer N, Karadeniz A, Özlük Y, Tanyeri H. Tükürük Bezinin Malign Tümörü: Adenoid Kistik Karsinom. Oral Cerrahi Derneği'nin VII., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi (Uluslararası katılımlı) 27 Mayıs- 2 Haziran 2006 Yasmin /Bodrum. (Poster)
6. Ergun S, Ofluoğlu D, Tanyeri H. Treatment of dentigerous Cysts With Marsupialisation: Case Series. 12th Congress of The BaSS. 12-14 Nisan 2007, İstanbul. (Poster)
7. Koray M, Ofluoğlu D,Tanyeri H, Tambay E, Babuna G. Lamotrigine-Induced Steven-Johnson Syndrome: A Case Report. 1st International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society. May, 16-20 2007, Antalya/Turkey. (Poster)
8. Koray M, Ofluoğlu D, Uzman A, Tanyeri H. Travma Sonucu Dudakta Gömülü Kalan Diş Parçasının Çıkartılıp Yerine Yapıştırılması: Vaka Raporu. 14. Uluslar arası Türk Dişhekimliği Birliği Kongresi, 14-16 Haziran 2007, Lütfi Kırdar Kongre ve Sergi Sarayı, İstanbul, Türkiye (Poster)
9. Tanyeri H, Ofluoğlu D, Karataşlı G. Oral Kanserlerin Erken Teşhisinde Diş Hekiminin Rolü: İki Olgu Nedeniyle. I. Ulusal Ağız Kanserleri Sempozyumu, 18-19 Nisan 2008, Ankara. (Poster)

10. Ofluoğlu D, Ergun S, Olgaç V, Saruhanoğlu A, Tanyeri H. Cemento-Ossifiying Fibroma of the mandible: A case report. 2nd International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society, May, 16-20,2008, Antalya/Turkey. (Poster)
11. Karataşlı G, Ofluoğlu D, Karataşlı B, Mete Ö, Çakıl B, Tanyeri H. Oral Lıchenoid Reactions In The Oral Mucosa Associated With Metal Framework Restorations. The Congress of Turkish Society of Oral Medicine in Conjuction with Turkish Prosthodontics and Implantology Associations, May 28-June 1, 2008, Miracle Resort, Lara/Antalya (Poster).
12. Ofluoğlu D, Kılıçoğlu H, Külekçi G, Rosti ÖR, Kayserili H, Yılmazer R, Aydın U, Tanyeri H. The Klippel-Feil Syndrome Associated With Oropharyngeal Atresia: A Case Report. The Congress of Turkish Society of Oral Medicine in Conjuction with Turkish Prosthodontics and Implantology Associations, May 28– June 1, 2008, Miracle Resort Lara/Antalya (Poster).
13. Koray M, Ofluoğlu D, Tanyeri H, Saruhanoğlu A. Impact Of A New Hemostatic Agent "Ankaferd Blood Stopper" In Surgical Excision Of Giant Cell Granuloma: A Case Report. 3rd International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society Congress, April 22-26 2009, Antalya/Turkey. (Poster).

E. Katılınan Kongre ve Sempozyumlar

1. İmplant Uygulamalarında İdeal Estetik ve Fonksiyonun Sağlanmasında Multidisipliner Yaklaşım, Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi (MÜSEM), 12 Mart 2005, Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.
2. Turkish Asssociation of Oral and Maxillofacial Surgery 13th International Scientific Congress, 29 Mayıs- 2 Haziran 2005, Antalya.
3. Ağız Hastalıkları 1. Uluslararası Kongresi, 02-05 Haziran 2005, Pera Palas Otel, İstanbul.
4. II.Biolase Kullanıcı Sempozyumu, 26 Haziran 2005, Hyatt Regency Otel, İstanbul.
5. Dental İmplantolojide Bugün Neredeyiz? Yönlendirilmiş Doku ve Kemik Rejenerasyonu ile Tamirler, Restoratif İlerlemeler, 3. ICOI / Meffert İmplant Enstitüsü Sempozyumu, 16-18 Aralık 2005, Hyatt Regency Otel, İstanbul.

6. Oral Cerrahi Derneği'nin VII., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi, 27 Mayıs- 2 Haziran 2006, Yasmin- Bodrum.
7. 8th Biennial Congress of the European Association of Oral Medicine Congress, August 31st- September 2nd, 2006, Westin Hotel, Zagreb.
8. Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 1. Bilimsel Toplantısı ve Sempozyumu, 22-24 Eylül 2006, Marmara Ünüversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.
9. Alveoler Distraksiyon Kursu, Ağız ve Çene-Yüz Cerrahisi Birliği Derneği 1.Bilimsel Toplantısı ve Sempozyumu, 22-24 Eylül 2006, Marmara Ünüversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul
10. Dişhekimliği Lazer Akademisi Derneği 1. Bilimsel Kongresi 9-11 Kasım 2006, İstanbul.
11. Dişhekimliğinde Lazer Derneği Sempozyumu 8-9 Aralık 2006, Sheraton Hotel, Ankara.
12. II. Congress of Molecular Medicine. 24-26 March 2007, İstanbul
13. 12th Congress of the Balkan Stomatological Society, 12-14 April 2007, İstanbul
14. 1st International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society, 16-20 May 2007, IC Hotel, Antalya
15. 1st International Zimmer & Mutlu Dental Implantology Days. Ankara, Turkey, 19-21 October 2007.
16. I. Ulusal Ağız Kanserleri Sempozyumu, 18-19 Nisan 2008, Gazi Üniversitesi, Ankara.
17. 6.Quintessence Uluslararası Dişhekimliği ve Diş Teknisyenliği Sempozyumu. 25-26 Nisan 2008, Harbiye Askeri Müzesi, İstanbul.
18. 2nd International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society, 16-20 May 2008, IC Hotel, Antalya
19. The Congress of Turkish Society of Oral Medicine in Conjuction with Turkish Prosthodontics and Implantology Associations, May 28– June 1, 2008, Miracle Resort Lara/Antalya
20. 3rd International Congress of Oral and Maxillofacial Surgery Society Congress, April 22-26 2009, Antalya/Turkey.
21. 3rd International Congress of Molecular Medicine, May 5-8 2009, İstanbul.