

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

**İDİOPATİK REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA
SERUM ZONULİN SEVİYESİ VE SERUM İNTERLÖKİN-8
DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülsün Hazan Bozbek

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır.

ANKARA

2022

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

**İDİOPATİK REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA
SERUM ZONULİN SEVİYESİ VE SERUM İNTERLÖKİN-8
DÜZEYİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülsün Hazan Bozbek

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşen Karaduman**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında yanımda olan, tezin son halini almasında büyük katkısı olan, bilgisi ve tecrübesine çok büyük saygı duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ayşen Karaduman'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim öğretmeye, bilgi vermeye, beceri kazandırmaya gayret gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Nilgün Atakan'a, Prof. Dr. Gonca Elçin'e, Prof. Dr. Sibel Ersoy Evans'a, Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın'a, Doç. Dr. Duygu Gülseren'e, Doç. Dr. Neslihan Akdoğan'a ve Dr. Öğr. Üyesi Başak Yalıcı Armağan'a;

Tez çalışmamda laboratuvar kaynakları tedarik ve kullanımı konusunda çok yardımcı olan, güleryüzünü hiç esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Burçin Şener'e;

Bana çok keyifli bir çalışma ortamı sağlayan tüm seroloji laboratuvarı teknisyenlerine;

Asistanlığımın başından beri bana kıdemli değil arkadaş olan, her türlü akademik konuda hep yardımcı olan, birlikte çalışması çok kıymetli Öykü Durmuş'a ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini her daim hissettiğim, benimle hep gurur duymuş canım annem Havali Tabak, canım babam Şeref Tabak ve canım kız kardeşim Eylül Yüksek Tabak'a;

Stresli zamanlarımda her daim en büyük destekçim ve yanımda olduğunu hep hissettiren canım eşim Murat Bozbek'e en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu uzmanlık tez çalışması, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (HÜTF BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Gülsün Hazan Bozbek, Ağustos 2022

ÖZET

Bozbek G.H. İdiopatik rekürren aftöz stomatit hastalarında serum zonulin seviyesi ve serum interlökin-8 düzeyi ile karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.

Rekürren aftöz stomatitin (RAS) etyopatogenezi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Otoimmünitenin rolü ise uzun yıllardır araştırılmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkilerinin otoimmüniteyi tetiklediği bilinmektedir. Son dönemde ise geçirgen bağırsağın otoimmünitedeki rolü tartışılmaktadır. Zonulin, geri dönüşümlü olarak bağırsak geçirgenliğinde artışa yol açan bir proteindir. Bu çalışmada, RAS'ta öncelikle intestinal geçirgenlik belirteci olan zonulinin serum düzeyinin ölçülmesi ve literatürde RAS aktivasyonunun en iyi belirteci olduğu belirtilen serum interlökin-8 (IL-8) düzeyi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır. Vaka grubuna RAS tanısı ile takibi devam eden 18-65 yaş arası hastalar dahil edilerek hastalar aktif aft durumuna göre iki gruba ayrıldı. Behçet hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi sistemik inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Diğer dışlama kriterleri, sistemik ilaç kullanımı, aktif enfeksiyon varlığı, immünsupresyon ve antibiyotik kullanımıydı. Hastaların demografik bilgileri, sigara içme alışkanlıkları, hastalık öyküsü, ilaçları, doğum şekli, anne sütü alma süresi, aft tipi, aft atak sıklığı, hemoglobin, serum ferritin, folat ve B12 vitamin düzeyleri olgu değerlendirme formuna kaydedildi. Zonulin ve IL-8 düzeyleri, enzim bağlı immün assay (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Yirmi yedi (21 kadın, 6 erkek) RAS tanılı ve aktif aftı olan, 25 (21 kadın, 4 erkek) RAS tanılı ancak aktif aftı olmayan hasta ve 26 (20 kadın, 6 erkek) sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Vaka grupları için ortalama yaşlar sırasıyla 36 ± 11.7 (yıl) ve 36 ± 13.2 (yıl), kontrol grubu için 33.4 ± 9.4 (yıl) idi. Üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.798$, $p=0.792$). Hasta gruplarında serum zonulin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla 127.3 ± 61.5 ng/ml, 121 ± 62.9 ng/ml, 89.2 ± 49.5 ng/ml; $p<0.05$). Hasta grubundan 2 kişi ve kontrol grubundan 3 kişi hariç tüm serum IL-8 seviyeleri değerlendirme aralığının altında kaldı. Çalışmamız, RAS tanılı hastalarda serum zonulin düzeyinin arttığını ve geçirgen bağırsağın rekürren aftöz

stomatit patofizyolojisinde muhtemel rolü olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Anahtar kelimeler: aftöz stomatit, geçirgen bağırsak, interlökin-8, zonulin

Destekleyen kuruluş: HÜTF BAP Destek Birimi, proje no: 19544

ABSTRACT

Bozbek GH. Evaluation of serum zonulin level in patients with idiopathic recurrent aphthous stomatitis and comparison of serum IL-8 level. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Ankara, 2022. Although the etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis (RAS) has not yet been clearly elucidated, it has been discussed over the years that autoimmunity may play a role. Genetic and environmental factors are known to have combined effects in the background of autoimmunity, but it has recently been emphasized that an impaired intestinal barrier system is also involved in the development of the disease. Zonulin is a protein that reversibly leads increasing in intestinal permeability and interleukin-8 (IL-8) is activation marker of RAS. This study aimed to evaluate the zonulin levels in recurrent aphthous stomatitis primarily, also compare to serum IL-8 level. In this prospective case-control study included patients aged 18 to 65 years old, who were diagnosed with recurrent aphthous stomatitis that was divided into two separate groups according to active ulcer status, and a healthy control group. Patients with systemic diseases, such as Behçet disease, inflammatory bowel disease, celiac disease and systemic lupus erythematosus were excluded. Other exclusion criteria were use of systemic medication to treat ulcers, active infection disease, immunosuppression, and use of antibiotics. We recorded demographics, smoking habits, disease history, medication, mode of delivery, breast milk intake time, type of aphthous ulcer, frequency of aphthous ulcer, levels of blood haemoglobin, serum ferritin, folate, and vitamin B12. Zonulin and IL-8 were studied using the enzyme-linked immunosorbent assay. A total of 78 individuals, 27 (21 females, 6 males) diagnosed with recurrent aphthous stomatitis and active aphthous ulcer, 25 (21 females, 4 males) diagnosed with recurrent aphthous stomatitis but no active aphthous ulcer and 26 (20 females, 6 males) healthy control were included in this study. The mean ages were 36 ± 11.7 and 36 ± 13.2 years for the case groups respectively, 33.4 ± 9.4 years for the control group. There was no difference between the three groups in terms of age and gender ($p=0.798$, $p=0.792$, respectively). In the patient groups, the serum zonulin levels were found to be significantly higher than control group (127.3 ± 61.5 ng/ml, 121 ± 62.9 ng/ml, 89.2 ± 49.5 ng/ml respectively; $p<0.05$). Except for 2 patients and 3 healthy controls, all the serum IL-8 levels were below the detection

limit. This is the first study in the literature to demonstrate that the serum zonulin levels are increased in patients with recurrent aphthous stomatitis and leaky gut is likely an etiological factor in pathophysiology of recurrent aphthous stomatitis.

Key words: aphthous stomatitis, interleukin-8, leaky gut, zonulin

Supporting foundation: Hacettepe University Faculty of Medicine, Scientific Search Projects Support Unit, project number: 19544

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----------|
| Teşekkür | 2 |
| Özet..... | 3 |
| Abstract..... | 5 |
| Simgeler ve kısaltmalar | 9 |
| Şekiller dizini | 13 |
| Tablolar dizini | 14 |
| 1. Giriş ve amaç | 15 |
| 2. Genel bilgiler..... | 17 |
| 2.1. Rekürren aftöz stomatit..... | 17 |
| 2.1.1. Tanım..... | 17 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 17 |
| 2.1.3. Klinik özellikler..... | 18 |
| 2.1.4. Etiyoloji | 20 |
| 2.1.5. Tanı..... | 29 |
| 2.1.6. Ayırıcı tanı..... | 30 |
| 2.1.7. Tedavi | 31 |
| 2.2. İntestinal sıkı bağlantıların ana düzenleyicisi: zonulin..... | 38 |
| 2.2.1. İntestinal fizyoloji..... | 38 |
| 2.2.2. İntestinal geçirgenlik | 39 |
| 2.2.3. İntestinal geçirgenlik belirteçleri..... | 43 |
| 2.2.4. Zonulin mekanizması | 44 |
| 2.2.5. Zonulin ilişkili hastalıklar..... | 46 |
| 2.2.6. Tedavide zonulin inhibitörü: larazotid asetat | 50 |
| 2.3. İnterlökin-8 | 51 |
| 2.3.1. Tanım..... | 51 |

| | | |
|--------------------|--|------------|
| 2.3.2. | İşlev | 51 |
| 2.3.3. | Anti IL-8 tedavi | 55 |
| 3. | Gereç ve yöntem | 56 |
| 3.1. | Bireyler | 56 |
| 3.2. | Analiz..... | 58 |
| 3.3. | İstatistiksel analiz..... | 60 |
| 3.4. | Etik kurul izni | 61 |
| 4. | Bulgular..... | 62 |
| 4.1. | Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri | 62 |
| 4.2. | Hasta ve kontrol grubunun hb ve serum ferritin, vitamin b12, folat değerleri | 69 |
| 4.3. | Hasta ve kontrol grubunun serum zonulin ve il-8 değerleri | 71 |
| 5. | Tartışma | 78 |
| 6. | Kısıtlılıklar | 89 |
| 7. | Sonuç ve öneriler | 90 |
| 8. | Kaynaklar | 91 |
| Ekler | | 112 |
| Ek-1. | Aydınlatılmış onam formu (vaka grubu) | 112 |
| Ek-2. | Aydınlatılmış onam formu (kontrol grubu)..... | 115 |
| Ek-3. | Vaka grubu değerlendirme formu..... | 118 |
| Ek-4. | Kontrol grubu değerlendirme formu | 120 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|------------------|--|
| Ab | : Antikor |
| Ark. | : Arkadaşları |
| ALI | : Akut akciğer hasarı |
| ANCA | : Anti-nötrofil sitoplazmik antikor |
| ARDS | : Akut solunum stresi sendromu |
| ATP | : Adenozin trifosfat |
| BBDP | : Laboratuvarında üretilen diyabete yatkın sıçan |
| Ca ⁺⁺ | : Kalsiyum |
| Caco-2 | : İnsan kolon karsinomu hücresi tip 2 |
| CD | : Yüzey farklılaşma antijeni |
| CMV | : Sitomegalovirüs |
| CO ₂ | : Karbondioksit |
| COVID-19 | : Yeni tip koronavirüs hastalığı |
| cr-EDTA | : Kromiyum etilendiamin tetraasetikasit |
| CRP | : C-reaktif protein |
| CXCL | : İnsan kemokin ligandı |
| CXCR3 | : İnsan kemokin reseptörü tip 3 |
| DHEA-S | : Dehidroepiandrosteron sülfat |
| DNA | : Deoksiribonükleik asit |
| EBV | : Ebstein Barr virüs |
| EGFR | : Epitelyal büyüme faktörü reseptörü |
| ELISA | : Enzim aracılı immün analiz |

| | |
|-------|---|
| ESR | : Eritrosit sedimentasyon hızı |
| Fc | : Kristalize edilebilir fragman |
| FGF | : Fibroblast büyüme faktörü |
| FITC | : Floresan izotiyosiyanat |
| FOXP3 | : Çatal başlı kutu proteini P3 |
| G6PD | : Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz |
| GPA | : Granülomatoz polianjit |
| RAS | : Rekürren aftöz stomatit |
| Hb | : Hemoglobin |
| HbA1c | : Glikolize hemoglobin |
| HHV6 | : İnsan herpes virüsü tip 6 |
| HLA | : İnsan lökosit antijeni |
| HMEC | : İnsan dermal mikrovasküler endotelyal hücresi |
| HP-2 | : Haptoglobulin-2 |
| HRP | : Horse Radish peroksidaz |
| HSP | : Isı şoku proteini |
| HSV1 | : Herpes simpleks virüs tip 1 |
| HUVEC | : İnsan umblikal ven endotelyal hücresi |
| IFN | : İnterferon |
| Ig | : İmmünglobulin |
| IgAV | : İmmünglobulin A vasküliti |
| IL | : İnterlökin |
| IU | : İnternasyonal ünite |

| | |
|------------------|---|
| İBS | : İrritabl bağırsak sendromu |
| JAM | : Bağlantı adezyon molekülleri |
| KAH | : Koroner arter hastalığı |
| kDA | : Kilodalton |
| LA | : Larazotid asetat |
| LPS | : Lipopolisakkarit |
| MDCK | : Madin Darby köpek böbrek hücreleri |
| MDSC | : Myeloid kökenli supresör hücre |
| MIS-C | : Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom |
| MLCK | : Miyozin hafif zincir kinaz |
| mRNA | : Mitokondrial ribonükleik asit |
| Nd:YAG | : Neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet |
| NF- κ B | : Nükleer faktör kapa beta |
| NTS | : Nörotensin |
| OD | : Optik yoğunluk |
| PAR ₂ | : Proteazla aktive olan reseptör tip 2 |
| PCR | : Polimeraz zincir reaksiyonu |
| PF-4 | : Platelet faktör 4 |
| PKC | : Protein kinaz C |
| PKOS | : Polikistik over sendromu |
| ROS | : Reaktif oksijen türleri |
| rRNA | : Ribozomal RNA |
| SAA | : Serum amiloid A proteini |

| | |
|------------|--|
| SARS-CoV-2 | : Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs tip 2 |
| SGLT-1 | : Sodyum glukoz transporter tip 2 |
| SLS | : Sodyum lauril sülfat |
| Ss | : Standart sapma |
| TAM | : Tümör ilişkili makrofaj |
| Tc | : Sitotoksik T hücresi |
| TEER | : Transepitelyal elektriksel direnç |
| TGF | : Transforme edici büyüme faktörü |
| Th | : Yardımcı T hücresi |
| TNF | : Tümör nekroz faktörü |
| TLR | : Toll benzeri reseptör |
| VEGF | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| VZV | : Varisella zoster virüs |
| ZO | : Zonula okludinler |
| ZOT | : Zonula okludens toksini |
| α | : alfa |
| β | : beta |
| γ | : gama |
| + | : Sahip olan |
| - | : Sahip olmayan |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1. İntestinal sıkı bağlantılar ve görevli proteinler | 39 |
| Şekil 2.2. Zonulin mekanizması..... | 45 |
| Şekil 4.1. Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı | 63 |
| Şekil 4.2. Hastaların belirttikleri tetikleyici faktörler | 64 |
| Şekil 4.3. Gruplara göre serum zonulin düzeyleri | 71 |

TABLULAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı | 62 |
| Tablo 4.2. Hasta grubunda görülen aftların klinik özellikleri | 65 |
| Tablo 4.3. Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri | 67 |
| Tablo 4.4. Serum zonulin ölçümlerinin cinsiyetlere göre incelenmesi | 72 |
| Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının serum zonulin ve IL-8 değerleri..... | 75 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), dönemsel olarak oluşan, keskin sınırlı, sarı-beyaz psödomembran ile kaplı, kabarık kenarlı, eritematöz halo ile çevrili, tek veya çoklu olabilen, yuvarlak veya oval şekilli, ağrılı ülserler ile karakterize oral mukozanın en sık görülen kronik inflamatuvar hastalığıdır. Hastalar genellikle lezyonlar ortaya çıkmadan önce yanma ve karıncalanma gibi prodromal semptomlardan yakınır ve aft oluşuktan sonra 1-2 hafta içerisinde hızlıca kendini sınırlayarak epitelize olur.¹⁻⁵

RAS çoğunlukla idiopatik olarak karşımıza çıkmaktadır.⁴ Etiyolojisinde genetik, immünolojik, mikrobiyal faktörler, ilaç kullanımı, travma, sigara, hematolojik eksiklikler ve beslenme bozuklukları, gıda ve kimyasal maruziyet, hormonal değişiklikler, stres ve sistemik hastalıklar gibi birçok etmen sorumlu tutulmaktadır; ancak etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.¹

Otoimmünitenin RAS etyopatogenezindeki rolü uzun yıllardır tartışılmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerin ortak etkisinin otoimmüniteyi tetiklediği bilinmektedir. Son zamanlarda ise geçirgen bağırsağın otoimmünitedeki rolü konusunda önemli çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Patolojik koşullarda, geçirgen bir bağırsak, lümen içindeki toksin, antijen ve bakterilerin kan dolaşımına geçişine izin verir ve çevresel faktörlerin vücuda girmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde otoimmün hastalığın başlamasını tetikleyebilir.⁶ İntestinal sıkı bağlantı kompleksinin parçalanmasından sorumlu olan haptoglobulin-2 (HP-2) öncüsü zonulin proteininin serum seviyesi intestinal geçirgenliğin belirteci olarak kullanılabilir ve zonulin salınımının en önemli tetikleyicileri disbiyoz ve uygunsuz diyetir.^{7,8} Çalışmamızın hipotezi olarak, disbiyozla sebep olan değişkenlerin zonulin üzerinde etkili olması beklenmektedir.

İnterlökin-8 (IL-8), inflamasyon sırasında nötrofillerin bölgeye göçü ve aktivasyonunda anahtar rol oynayan güçlü bir pro-inflamatuvar kemokindir.^{9,10} IL-8'in artmış üretimi PMNL infiltrasyonu ve çeşitli mukokutanöz lezyonların gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Literatürde RAS hastalarında IL-8 ölçümleri yapılmış ve hastaların %60'ında IL-8 seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu bakımdan IL-8'in RAS aktivasyon belirteci olarak kullanılabilirdiği öne sürülmüştür.^{11,12}

Çalışmamızda, toplumda çok sık görülen kronik bir hastalık olan RAS'ta hastaların serum zonulin ölçümlerini yaparak intestinal geçirgenliğin patogenezdeki

yerini, serum IL-8 seviyelerini zonulin ile karşılaştırarak da zonulinin aktivasyondaki yerini ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT

2.1.1. Tanım

Yunanca'da ateşlenme, yanma, yangı anlamlarına gelen "aft" kelimesi ilk defa Hipokrat (M.Ö 460-370) tarafından ağız içerisindeki ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır.^{5,13} RAS, literatürde rekürren ülseratif stomatit, habitüel aft, mukofibrinöz stomatit gibi başka adlandırmaları da olan, dönemsel olarak oluşan, keskin sınırlı, sarı-beyaz psödomembran ile kaplı, kabarık kenarlı, eritematöz halo ile çevrili, tek veya çoklu olabilen, yuvarlak veya oval şekilli, ağrılı ülserler ile karakterize oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır. Lokalize ağrı ve yanmanın görüldüğü 24-48 saatlik dönemi takiben oluşmakta ve 1-2 hafta içerisinde hızlıca kendini sınırlayarak epitelize olmaktadır.¹⁻⁵ Bu süreçte hastalarda konuşma, yeme ve yutma güçlüğüne neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve kimi zaman bu süreç 6-8 haftaya kadar uzayabilmektedir.^{5,14} RAS, sistemik otoinflamatuvar ya da otoimmün bir hastalığa ikincil olabildiği gibi, çoğunlukla idiopatik olarak karşımıza çıkmaktadır. RAS terimi sıklıkla idiopatik RAS yerine kullanılmaktadır.⁴

2.1.2. Epidemiyoloji

Popülasyonlarda farklı prevalanslar bildirilmekle birlikte RAS, oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır. Genel popülasyonun hayatının belli bir döneminde %20 oranında görülmektedir.^{1,4} Literatürde prevalansın genel popülasyonda %5 ile %66, çocuklarda ise %1 ile %40 arasında değiştiğine dair veriler bulunmaktadır.⁴ Kleinman ve ark.'nın yaptığı 40693 okul çocuğunu içeren bir çalışmada nokta prevalans %1.23, yaşam boyu prevalans ise %36.5 olarak bulunmuştur.¹⁵ Ülkemizde Çiçek ve ark.'nın 10-50 yaş arasında 11360 kişiyi içeren çalışmasında, nokta prevalans %2.7, son 2 yıllık prevalans %22.8, yaşam boyu prevalans ise %25.5 olarak tespit edilmiştir.¹⁶ Mumcu ve ark.'nın İstanbul'da yaptıkları ve 765 kişiyi dahil ettikleri çalışmada nokta prevalans %1.2 olarak bulunmuştur.¹⁷ Aftlar çoğunlukla çocukluk döneminde çıkmakta ve hastalar en sık 10-19 yaşları arasında ilk atağını yaşamaktadır.^{1,3} Literatürde hastaların %80'inin ilk atağını 30 yaşından önce yaşadığı bildirilmiştir.^{2,4} İlerleyen yaşlarda ise aftın sıklığı ve şiddetinde azalma eğilimi görülmektedir.^{1,3,4,13}

Sosyoekonomik düzeyi yüksek popülasyonlarda, kadınlarda, sigara içmeyenlerde, stres düzeyi yüksek kişilerde prevalans daha yüksektir.⁴ Beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla görüldüğü literatürde bildirilmiştir.¹⁵

Literatürde, hastalarda %24-46 arasında değişen bir oranda aile öyküsü olduğu belirtilmiştir¹. Her iki ebeveynde RAS varsa çocukta ortaya çıkma ihtimali %90 iken ebeveynlerin her ikisinde de RAS olmaması durumunda bu oran yalnızca %20 olmaktadır. Ayrıca aile öyküsü olan bireylerde RAS'ın ortaya çıkışı daha erken yaşlara inmekte, semptomlar daha şiddetli ve hastaliksız dönem daha kısa olmaktadır.^{2,4,13} Monozigotik ikizlerde RAS sıklığı, dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur.⁴

2.1.3. Klinik Özellikler

RAS oval veya yuvarlak şekilli, sarı-beyaz psödomembranla kaplı, kabarık kenarlı ve eritematöz halo ile çevrili, tekli veya çoklu, iyi sınırlanmış sığ ülserler ile karakterize bir klinik durumdur.^{2,3,5} Hastalar genellikle lezyonlar ortaya çıkmadan önce yanma ve karıncalanma gibi prodromal semptomlardan yakınır. Bu prodromal dönem lokalize bir eritematöz makül ve beyaz papül ile başladıktan sonra hızla klasik ülser formuna dönüşür.^{2,3,13} Ülserler ağrılıdır, yeme ve konuşma güçlüğüne sebep olabilir. Ülser epitelize olmaya başladığında ağrı ve yanma semptomları geriler. Aftlar genellikle non-keratinize ve hareketli oral mukozada yerleşirler. Yerleşim yerleri sırasıyla dudak mukozası, yanak mukozası, dil ventral ve laterali, ağız tabanı, yumuşak damak ve orofarenks şeklindedir.^{1,18} Nadiren jinjiva, sert damak ve dil dorsumunda da yerleşebilmektedir.¹

RAS klasik olarak ülserin çapı, iyileşme süresi, iyileşme sonrası skar bırakıp bırakmamasına göre minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Hastaların çoğunda genellikle hastalığın tek varyantı klinik olarak görülür. Ancak bazen farklı formlar bir arada görülebilmekte veya zamanla formlar arasında geçiş olabilmektedir.^{2,5,13}

Minör aftöz ülser

1898 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından tanımlanmış olan ve bu bakımdan Mikulicz aftları olarak da bilinen minör aftöz ülserler, tüm RAS'ların

yaklaşık %80'ini oluşturan en yaygın aft formudur. Sayıları 1-5 arasında değişen 2-10 mm arası boyutlarda, sarı-beyaz psödomembran ile kaplı, eritematöz halo ile çevrili ülserlerdir. Sıklıkla non-keratinize labial, bukkal mukoza ve ağız tabanında görülür. Jinjiva, damak ve dil dorsumunda görülmesi beklenmez. Aftlar, 10-14 gün içinde kendiliğinden skar bırakmadan iyileşir.^{2,5,13} Minör aftöz ülserler diğer aft formlarına göre daha yavaş iyileşmektedir ve bu yoğun lenfositik infiltrasyon ile açıklanmaktadır.²

Majör aftöz ülser

1911 yılında Sutton tarafından "Periadenitis Mukoza Nekrotika Rekürrens" olarak tariflediğinden literatürde Sutton'un hastalığı olarak da yer almaktadır.² Ülserler minör aftöz ülserlerden farklı olarak, yalnızca mukozayı değil, altındaki minör tükürük bezlerini de tutma eğilimindedir. Tüm aftöz ülserlerin yaklaşık %10-15'ini oluşturur. Başlangıç yaşı genellikle puberte sonrasıdır. Prodromal semptomlar minör aftlara göre daha şiddetlidir. Genellikle sayıları 1-10 arasında değişen, 10 mm'yi aşan boyutlarda, minör aftöz ülserlerden daha derin ve krater benzeri yapıda, ağrılı ülserlerdir. İyileşmeleri 6 hafta veya daha uzun sürebilir ve çoğunlukla skar bırakarak iyileşir. Sıklıkla dudak, yumuşak damak ve boğazda yerleşir, ancak tüm oral mukozada görülebilmektedir.^{2,5,13}

Herpetiform aftöz ülser

Tüm RAS'ların yaklaşık %5-10'unu oluşturan en nadir aft formudur. Sayıları 100'ü bulabilen, çok sayıda, 2-3 mm çaplı, küçük, yuvarlak, ağrılı ve herpes simpleks ülserlerine benzer ülserlerdir. "Herpetiform" olarak adlandırılmasına rağmen herpes virüsler ile ilişkisi yoktur ve herpes ülserlerden farklı olarak öncesinde vezikül görülmez. Çok sayıda küçük yuvarlak ülserler birleşerek düzensiz kenarlı, büyük çaplı ülserler oluşturur. Non-keratinize oral mukozanın her yerinde, sıklıkla da ağız tabanı ve dil ventralinde izlenirken dudaklarda nadiren görülür. Diğer aftöz ülser formlarının aksine daha ileri yaşta ortaya çıkar ve kadınlarda daha sık görülür. Genellikle 7-10 gün içerisinde iyileşir, ancak 4 haftayı da bulabilir. Sıklıkla skar bırakmadan iyileşir.^{2,5,13}

2.1.4. Etiyoloji

RAS, klinik özellikleri iyi bilinen bir hastalık olmasına rağmen etiyojisine yönelik bilgiler sınırlıdır, bu nedenle sistemik hastalıklara eşlik etmeyen formlarında idiyomatik terimi sıkça kullanılmaktadır.

Genetik faktörler

Genetik faktörler RAS gelişiminde önemli bir role sahiptir. Ebeveynlerde RAS öyküsü olması çocuklarda RAS prevalansını güçlü bir şekilde artırmaktadır. Hastaların yaklaşık %40'ında aile öyküsü bulunması, her iki ebeveyninde RAS tanısı olanların RAS riskinin neredeyse %90 olması ve bu hastalarda ülserlerin daha erken yaşta başlayıp şiddetli seyretmesi, aftöz ülser gelişiminde güçlü bir genetik yatkınlığı akla getirmektedir.^{2,4,13} İnsan lökosit antijeni (HLA), 6. kromozomun p21.3 gen bölgesinde bulunur ve klasik HLA 1 ve HLA 2 genlerini içerir. Bu genlerin kalıtımının çeşitli otoinflamatuar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde genetik duyarlılığa sebep olduğu iyi bilinmektedir. Literatürde, RAS'ın HLA-A2 ve HLA-B12, HLA-A29 ve HLA-B12, HLA-A2 ve HLA-B27 kombinasyonları, HLA-DR2, HLA-DR7 ve HLA-B5 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{19,20} Albanidau-Farmaki ve ark.'nın en az 1 çocuğa sahip 29 aile üzerinde yaptığı çalışmada RAS grubunda en sık HLA aleli %6.6 ile A*03B*07DRB1*13 olarak saptanmış, ancak sonuç olarak RAS duyarlılığının özel bir haplotiple açıklanamayacağı ancak ailelerin kendi içinde ortak kalıtım paternleriyle duyarlılığı belirlediği belirtilmiştir.²¹

İmmünolojik faktörler

RAS'ın net olmayan bir tetikleyiciye karşı normal çalışan immün sistemin kesintiye uğramasının sonucu gelişen immün kompleks aracılı bir vaskülit olduğu düşünülmektedir. RAS patogeneğinde hem doğal hem de kazanılmış immünite rol oynamaktadır. Başlangıç fazında yoğun lenfositik infiltrasyonu izleyen eritemli papül ve vaskülitin göstergesi olan eritemli bir halo ile klinikte kendini gösterir. Daha sonra nötrofil, lenfosit ve plazma hücrelerinin de infiltrasyonu ile ülseratif faz başlar.²² Nötrofil hiperaktivitesi, artmış kompleman konsantrasyonu, artmış doğal katil (NK) hücreleri, B hücreleri ve azalmış yardımcı T hücresi (CD4+, Th)/ sitotoksik T hücresi (CD8+, Tc) oranı gözlenmektedir.¹ RAS pre-ülseratif ve iyileşme döneminde CD4+ baskındır, ülseratif dönemde sitotoksik T hücre yanıtı artarak CD4+/CD8+ oranında

belirgin düşme görülmüştür ve RAS şiddeti ile CD4+/CD8+ oranı arasında ilişki saptanmıştır.^{12,13} Yapılan birçok çalışmada Th1 aracılı immün yanıtın RAS patogenezinde anahtar rol oynadığı ortaya konmuştur.^{14,23,24}

Temel inflamatuvar medyatör olan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), nötrofiller üzerindeki kemotaktik etki ve endotel hücre aracılığı ile inflamasyonu başlatmaktadır.²² RAS lezyonlarında, lokal travmaya yanıt olarak geliştiği düşünülen pro-inflamatuvar sitokinlerden IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ (IFN- γ) düzeylerinde artma ve anti-inflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) düzeylerinde azalma tespit edilmiştir.^{1,4,12-14,21-25} Sun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, RAS hastalarının %60'ında serum IL-8 seviyesinde yükselme gözlenmiş ve RAS'ta en sensitif belirtecin serum IL-8 seviyesi olduğu belirtilmiştir. IL-8, salınımı IL-1 tarafından düzenlenen monosit/makrofaj, T lenfosit, nötrofil, endotel hücresi ve keratinositlerden salınabilen bir nötrofil aktivatörü, nötrofil ve T lenfosit kemoatraktanıdır.¹² Anti-inflamatuvar sitokinlerin azalışının yanı sıra, RAS hastalarının oral mukozasında pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve monositlerin dendritik hücrelere farklılaşmasını inhibe eden ısı şoku proteini-27 (HSP-27)'nin ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir.²⁵ Buna ek olarak, Lewkowicz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, RAS hastalarında kontrol grubuna göre CD4+ T hücre proliferasyonunu ve sitokin ekspresyonunu düzenleyen CD4+CD25+FOXP3+ düzenleyici T hücrelerinin (Treg) fonksiyonunda ve periferik kandaki düzeyinde azalma gözlenmiştir.²³

Mikrobiyal faktörler

Lokal mikrobiyal bir etken, RAS'lı hastalarda neden sadece oral mukozanın etkilendiğini açıklayabilirken, ailesel birliktelik dışında aynı anda birden fazla kişide yaygın birlikteliğin görülmemesi enfeksiyöz temelin çok da olası olmadığını düşündürmektedir.²⁶

Oral streptokokların uzun süreden beri RAS patogenezinde direkt patojen olarak veya streptokokal ısı şoku proteini (HSP) ve oral mukoza arasında antijenik çapraz reaksiyon aracılığıyla ülserlere sebep olabileceği araştırılmaktadır. RAS hastalarının oral mukozalarından L-formu streptokokal bakteriler olan *Streptococcus sanguis* ve *Streptococcus mitis* izole edilmiştir. Ayrıca *Mycobacterium tuberculosis*'in

65 kDA HSP'sine karşı oluşan monoklonal antikorlar, *S. sanguis* ile reaksiyon vermektedir. Bu da RAS'ın *S. sanguis* antijenlerine karşı T hücre aracılı bir immün yanıt sonucu olabileceğini düşündürmektedir.²⁷⁻²⁹

Helicobacter pylori'nin gastrik ve duodenal ülserlerinin sebebi olmasından dolayı RAS patogenezindeki yeri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Ancak literatürde yer alan çelişkili sonuçlar nedeniyle bu kanıtlanamamıştır. Mansour-Ghanaei ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada RAS'lı 50 hastanın 26'sında immünglobulin G (IgG) testleri ile *H. pylori* varlığı açıklanmış, ancak hastaların yalnızca 1'inde *H. Pylori* deoksiribonükleik asit (DNA) varlığı gösterilmiştir.³⁰

RAS etiolojisinde viral ajanların da etken olabileceğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Sallay ve ark.'nın yaptığı 8 herpetiform aftöz ülseri, 8 minör aftöz ülseri olan hastanın dahil edildiği çalışmada 2 hastanın oral aftından adenovirüs izole edilmiş, adenovirüs izole edilemeyen 8 hastanın da aftöz ülserlerinde immünfloresan yöntemiyle adenovirüs antijenleri saptanmıştır. Ancak bu virüslerin ağız içinde birçok bölgede yaygın bulunabilmesinden dolayı bu birlikteliğin başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği söylenmiştir.³¹

Herpes virüs tip (HSV1) ve insan herpes virüsü 6'nın (HHV6) RAS ile ilişkisi değerlendirilmiş, ancak HSV antijenleri aftlarda gösterilememiştir. RAS hastalarının yalnızca üçte biri HSV seropozitif ve lezyonlu dokuda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile nadiren saptanabilmektedir.³²⁻³⁵ Bazı RAS hastalarında varisella zoster virüs (VZV) ve sitomegalovirüs (CMV) IgM ve IgG antikorları yükselebilmektedir. Bu da RAS patogenezinde VZV ve CMV aktivasyonunun olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda lezyonlu dokuda VZV, CMV DNA'ları dokulardan elde edilebilmiştir. Ancak, VZV ya da CMV seropozitifliği bulunan kişilerin birbirleriyle ve seropozitiflik olmayan RAS popülasyonu ile aralarında klinik fark bulunmaması patogenezdaki rolü hakkında çelişkili sonuçlar yaratmaktadır.³⁶ Ayrıca Epstein-Barr virüs (EBV), pre-ülseratif fazda epitelyal hücrelerde görülmüştür ve oral mukozaya EBV virüs ile enfekte lenfositlerin inokülasyonu patogeneзде öne sürülmüştür.³⁷

Sonuç olarak, herpes virüslerin genellikle latent olmaları ve sağlıklı bireylerin oral mukozalarında da bulunabilmeleri bakımından bu virüslerin oral lezyonlardan izole edilebilmelerinin klinik ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Bu açıdan, RAS'ın

enfeksiyöz etiyojisine yönelik kanıtlar kesin olmamakla birlikte viral nedenler daha uzak ihtimaller arasında yer almaktadır.

İlaçlar

Nadiren de olsa bazı ilaçlar ağız içerisinde RAS benzeri ülserlere sebep olabilmektedir. RAS genellikle hayatın 2. dekatında başlar ve yaş ilerledikçe rekürrens sıklığı azalmaktadır. İlaçla tetiklenen ülserler ise genellikle ileri yaşta gözlenir ve rekürrens göstermeyebilir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlardan propiyonik asit, diklofenak, piroksikam RAS benzeri ülserler yapabilmekte ve hatta bu ülserler genital mukozada da görülebilmektedir.³⁸ Yapılan bir çalışmada, beta blokör ilaç kullanımı ve RAS gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir.³⁹ Marquart-Elbaz ve ark. tarafından adenozintrifosfat (ATP) duyarlı potasyum kanal aktivatörü olan nikorandil tedavisi altında oral ülserlerin prevalansının %5 olduğu bildirilmiştir. Bu ilacı kullanan hastalarda dil başta olmak üzere jinjiva, dudak, yanak mukozasında majör aft benzeri ülserler oluşmuş ve tedavinin sonlandırılmasıyla da klinik düzelmiştir.⁴⁰

Travma

Fiziksel travma, duyarlı bireylerde ülserleri başlatabilir. Travma, ödem, ekstraselüler matrikste viskozite artışı ve erken hücrel inflamasyon aracılığıyla RAS'ı tetikler. Bu ülserler, mukozal keratinizasyonun çok olduğu bölgelerde nadiren görülür.¹³ Lokal anestetik enjeksiyonları, diş tedavileri, diş fırçalama, sert yiyecekler yatkın bireylerde aftöz ülser gelişimini tetikleyebilir. Wray ve ark. tarafından 30 RAS hastası ve 15 sağlıklı birey ile yapılan çalışmada travmanın yalnızca RAS'a yatkın bireylerde ülserasyona yol açtığı doğrulanmıştır.⁴¹

Sigara

Birçok çalışmada sigara ile RAS arasında negatif ilişki ortaya konmuştur. Nikotinin mukozal keratinizasyonu artırarak, travma ve bakterilerin penetrasyonuna karşı bir bariyer oluşturduğu düşünülmektedir.^{1,42} Aynı zamanda nikotin oral mukozada HSP-27 üretimini uyararak oral mukoza hücrelerinin apoptoza karşı direncini artırır ve lokal anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır.²⁵

Hematolojik eksiklikler ve beslenme bozuklukları

Literatürde RAS etiyolojisinde ferritin, folat, çinko, B1, B2, B6 ve B12 vitamin eksikliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^{43,44} Klinik olarak herhangi bir eksiklik görülme bile RAS'lı hastalarda yapılan tetkiklerde hastanın %20'sinde hematolojik eksiklik saptanmıştır.⁴⁵ Hemogloblin (Hb) düşüklüğünde oral mukozaya taşınan oksijenin azalarak epitelde atrofiye neden olması, vitamin B12 ve folat eksikliğinde yapım ve yıkımı hızlı olan oral mukoza epitel hücrelerinde DNA sentezi ve hücre çoğalmasının duraklaması ve aynı zamanda artan homosisteinin arteriollerde tromboza sebep olmasıyla RAS'ın tetiklendiği görüşü hakimdir.⁴⁶

Nutrisyonel eksikliklerin bir kısmı malabsorbsiyon sendromu veya gluten sensitivitesi gibi hastalıklara sekonder olarak gelişebilmektedir. Anemi veya demir eksikliği, folat, vitamin B12 açısından hematolojik tarama, majör aftlarda veya erişkin yaşla birlikte şiddetlenen minör aftlarda mutlaka yapılmalıdır. Son zamanlarda kalsiyum ve C vitamini eksikliklerinin de RAS etiyolojisinde yer alabileceği söylenmektedir. Tüm bu fikirler RAS hastalarında kombine nutrisyonel eksikliklerin varlığı fikrini desteklemektedir.⁴⁷

Gıdalar ve kimyasal maruziyet

Gıda alerjisi ve RAS arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Wray ve ark. tarafından çölyak hastalığı olmaksızın gluten duyarlılığının RAS'ta etken olabileceği ortaya konmuş, glutenin diyetten çıkarılmasıyla %25 hastada klinikte belirgin düzelme görülmüştür.⁴⁸ Maydanoz, yeşil sebzeler, portakal, limon, beyaz peynir, sirke, ananas, çay gibi bazı gıdaların RAS'a neden olduğu gösterilmiş ve buna göre asidik pH'a sahip gıdaların tetikleyici olabileceği ileri sürülmüştür.^{49,50}

Yapılan çalışmalarda boya maddeleri (azorubin, karmin, amarant) ve antioksidan (butilhidroksianizol, butilhidroksitoluen) gibi gıda katkı maddelerine karşı yama testinde pozitif reaksiyon görülmüştür.⁵¹

Alerji ve besin intoleransı atopi ile ilişkilidir. RAS hastaları alerjik astım, alerjik rinit, atopik dermatit ve ürtiker bakımından değerlendirilmiş ve hastaların %80'inde atopi öyküsü, %54 aile öyküsü saptanmıştır.⁵²

Diş macunlarında bulunan sodyum lauril sülfat (SLS)'ın oral müsin tabakasını erozyona uğratıp alttaki epitel ile temas ederek RAS'a yatkinlık oluşturduğu düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda, SLS içermeyen diş macunlarının kullanımının RAS'lı hastalarda yeni lezyon oluşumunu azalttığı konusunda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır.^{53,54}

Hormonal değişiklikler

Steroid yapıda cinsiyet hormonlarının farklı organ sistemleri üzerinde önemli etkileri vardır. Bu hormonlar jinjivada keratinositlerin ve fibroblastların hücresele proliferasyonunu, farklılaşmasını ve büyümesini etkileyebilirler. Östrojen esas olarak vajinal mukozada olduğu gibi oral mukozada da keratinizasyonu uyarır ve makrofaj fonksiyonlarını aktive eder, progesteron ise inflamatuvar medyatörlerin üretimini uyarır ve vasküler geçirgenliği artırır. Ayrıca insan oral mukozasında bulunan bazı mikroorganizmalar, steroid sentezi ve katabolizması için gerekli enzimleri sentezler. Kadınlarda ergenlik, yumurtlama ve hamilelik sırasında cinsiyet hormonlarının üretiminde bir artış olur ve bu da diş eti iltihabı, diş eti büyümesi, diş eti kanaması ve mikrobiyal değişikliklere sebep olur.⁵⁵ Yapılan çalışmalarda jinjival inflamasyonun menstruasyon zamanında düşük olduğu gösterilmiş ve premenstruel dönemde jinjivada hemorajik lezyonlar ile karakterize "gingivitis intermenstrualis" terimi ortaya çıkmıştır.^{55,56} Jinjiva üzerine etkisinden yola çıkılarak cinsiyet hormonlarının RAS etiyojisinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür. RAS'lı hastaların bir kısmında menstruel siklusun luteal fazında periyodik olarak tekrarlayan oral ülserasyonlar görülebilmektedir.⁵⁷ Ayrıca gebelik sırasında ve oral kontraseptif kullanırken tam remisyon gözlenen vakalar bulunmaktadır.⁵⁸ Lavaee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada menopoza girmemiş RAS hasta grubunda normal popülasyona göre anormal progesteron, testosteron ve azalmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) seviyesi görülmüştür.⁵⁹ RAS'ın çoğunlukla non-keratinize mukozada görülmesi, kadın cinsiyet hormonlarından progesteronun RAS patogeneğinde daha önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.

Stres

Stresin, RAS başlangıcında ve inflamasyon bölgesinde lökosit sayısını artırıcı etkisiyle RAS'ın aktivasyonunda büyük bir etken olduğu düşünülmektedir.⁶⁰ RAS

hastalarının ortalama tükürük kortizol ve DHEA-S seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ayrıca kortizol ve DHEA-S'nin RAS hastalarında stres seviyesini ölçmek için kullanılabilir belirtiçerler olabileceği öne sürülmüştür.⁶¹ RAS'lı hastalarda Hamilton anksiyete ölçeğine göre anksiyete seviyelerinin ve tükürük kortizol düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür.⁶⁰ Ancak RAS'ta semptomları azaltmada antidepresan tedavinin etkinliği konusunda çok az veri bulunmaktadır.⁶²

Sistemik hastalıklar

RAS'lı birçok hasta sağlıklı görünümündedir. Ancak klinik olarak RAS'a benzeyen oral ülserlerin görüldüğü ve sistemik problemlerin eşlik ettiği birçok hastalık mevcuttur. Aftöz ülserlerin görüldüğü sistemik hastalıklar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

Behçet hastalığı

Behçet hastalığı, etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmeyen, enfeksiyöz, otoimmün ve genetik faktörlerin etken olduğu düşünülen kronik rekürren sistemik bir vaskülitir. Akdeniz, Orta Asya ve Uzak Doğu ülkelerinde Avrupa ülkelerine göre prevalansı oldukça yüksektir. Ülkemizdeki prevalansı erişkin popülasyonda 20-421/100000 olarak bildirilmiştir. Oral ülserler hemen hemen tüm vakalarda mevcuttur ve hastalığın ana bulgusudur. Hastaların %80'inde başlangıç semptomu olarak görülürken, diğer vakalarda da ortalama 7-8 yıl içerisinde ortaya çıkar. Bu hastalarda görülen ülserler çok daha şiddetlidir ve daha çok majör ve/veya herpetiform ülserler şeklindedir. Behçet hastalarında ayrıca tekrarlayıcı genital ülserasyonlar, papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum, oküler tutulum ve bunların dışında gastrointestinal, nörolojik, renal, eklem ve hematolojik bulgular da görülebilir.^{63,64}

Gastrointestinal hastalıklar

Aft benzeri ülserler çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi bağırsak hastalıklarının bir bulgusu olabilir. Çölyak hastalığı şiddetli malnütrisyon, anemi, karın ağrısı, diyare, aftöz oral ülserler, glossit, stomatit ve dermatitis herpetiformis ile karakterize ince bağırsakların otoimmün bir hastalığıdır. Dermatitis herpetiformis dışında kutanöz bulguların mekanizması net değildir, ancak çölyak

hastalığında oral ülserlerin hematolojik eksikliklerle ilişkili olabileceği de düşünülmektedir.⁶⁵ Ayrıca HLA-DRW10 ve DQW1 haplotiplerinin çölyak hastalığında ülserlere yatkınlık oluşturduğu da iddia edilmektedir.⁶⁶ RAS bazen çölyak hastalığının tek bulgusu olabilir ve RAS ile başvuran hastaların %5'inde sonradan çölyak hastalığının geliştiği bildirilmiştir. RAS hastalarında bildirilen çölyak hastalığı prevalansı %31'e varmaktadır.⁶⁷ Aftöz ülserler Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin spesifik olmayan oral bulguları arasında yer almaktadır. Ülseratif kolit hastalarının %10'undan fazlası, Crohn hastalarının da %20'sinden fazlasında görülmektedir.⁶⁸ Crohn hastalığı ve ülseratif kolitteki aftöz ülserlerin minör tükürük bezlerinin inflamasyonu nedeniyle olduğu düşünülmektedir.⁶⁹

Periyodik ateş, Aftöz stomatit, Farenjit, Adenit: PFAPA sendromu

PFAPA sendromu çocukluk döneminin etiyolojisi belirsiz ve en sık görülen otoinflamatuar hastalıdır. Marshall sendromu olarak da bilinir. Hızlı başlayan, 3-7 gün içinde sonlanan, düzenli periyotlarla gelişen ateş, farenjit ataklarıyla karakterizedir. Ataklara genellikle aftöz oral ülserler, servikal lenfadenit, karın ağrısı ve eklem ağrısı eşlik eder. 5 yıllık kümülatif prevalans 2.3/10000 olarak bildirilmiştir. Boğaz kültüründe üreme olmasa da çocukların 2/3'ünde tonsillektomi sonrasında klinikte belirgin düzelme olmaktadır. Aile öyküsünün sık olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, PFAPA poligenik bir hastalık olmakla birlikte patogeneziyle en sık ilişkili genin ailevi akdeniz ateşi geni olan MEFV olduğu gösterilmiştir.^{70,71} Doğal bağışıklığın üyeleri olan ve IL-1 β ve IL-18'i aktive eden hücre içi proteinler olan inflamazomların, PFAPA patogenezinde yer aldığı öne sürülmektedir.⁷²

Sweet Sendromu

Sweet sendromu ilk olarak 1964 yılında Robert Douglas Sweet tarafından akut febril nötrofilik dermatoz olarak tanımlanmıştır. Ateş, nötrofili, eritematöz cilt lezyonları ve tipik olarak üst dermiste ağırlıklı olarak olgun nötrofillerden oluşan yaygın bir infiltrat gibi klinik semptom ve bulgularla karakterizedir. Kesin patogenezi bilinmemektedir. Klasik, paraneoplastik ve ilaca bağlı olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir. Klasik tip, 30-50 yaş arasındaki kadınlarda sık görülür, sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar. Ayrıca gebelik ve inflamatuvar

bağırsak hastalığı ile de ilişkili olabilir. Aftöz oral ülserler ile birlikteliğinde hematolojik maligniteler akılda tutulmalıdır.⁷³

Oral ülser, genital ülser, inflame kıkırdak: MAGIC sendromu

MAGIC sendromu kulak, burun, boğaz ve göğüs kafesinde tekrarlayan polikondrit ve Behçet hastalığı özelliklerinin aynı kişide görülmesi durumudur ve 1985 yılında Firestein tarafından tanımlanmıştır.⁷⁴

Siklik nötropeni

Siklik nötropeni tekrarlayan ateş, aftöz oral ülserler, jinjivit, farenjit, sinüzit ve servikal lenfadenopatilerle karakterize nadir bir hastalıktır. Otozomal dominant kalıtılır ve genellikle aile öyküsü bulunmaktadır. Nötrofil elastazı kodlayan ELANE genindeki mutasyonlar, siklik ortaya çıkan nötropeniye neden olmaktadır. Nötropeni atakları doğumdan hemen sonra başlar. Dolaşımdaki nötrofil sayısında her 21 günde bir tekrarlayan düşüş görülür ve bu düşüş 3-5 gün sürer.^{5,75}

HIV hastalığı

HIV ile enfekte hastalarda görülen ülserler minör, majör ve herpetiform karakterdedir ve genellikle yumuşak damak, tonsil ve dil üzerinde görülürler. Nadiren özefagus ve distal gastrointestinal kanalda da görülebilmektedir. Kronik seyirlidir ve şiddetli ağrıya neden olarak konuşma, yeme gibi fonksiyonları önemli ölçüde azaltır. RAS görülen HIV'li hastaların %44'ü HIV ile enfekte olmadan önce hiç aftöz stomatit geçirmediklerini, %56'sı daha önceden de aftöz stomatit geçirdiğini belirtmiştir.⁴ Macphail ve ark. HIV'li hastaların %66'sında majör veya herpetiform tipte ülserlerin görüldüğünü, majör ülserlerin herpetiform veya minör ülserlere göre daha immüsuprese, CD4+ ve CD8+ T lenfositleri daha az sayıda olan hastalarda görüldüğünü bildirmişlerdir.⁷⁶

Reiter sendromu

Reaktif artrit, bir enfeksiyöz sebepten kaynaklanan HLA-B27 pozitifliği ile karakterize inflamatuvar bir sinovittir. Artrit, gonokokal olmayan üretrit, konjonktivit ve mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir. Oral lezyonlar vakaların %20-40'ında

görülür. Bukkal mukoza, diş eti ve dudaklarda papüller ve ülserasyonlar görülür, dildeki lezyonlar “coğrafik dile” benzetilir.^{77,78}

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Oral ülserler, SLE’de sık görülen mukozal bulgulardan biridir ve hastaların %51’inde görülür. SLE’deki oral ülserler histopatolojisine göre SLE spesifik ve spesifik olmayan oral ülserler şeklinde iki grupta incelenir. SLE spesifik ülserler genellikle jinjiva ve sert damak gibi keratinize mukozada görülür ve ağrısızdır. SLE spesifik olmayan ülserler ise genellikle labial mukoza, bukkal mukoza, yumuşak damak, ağız tabanı ve dilin ventral yüzünde görülür ve ağrılıdır. Oral ülser insidansı çocuklarda daha fazladır. Erişkinlerde ise oral ülserler daha çok kadınlarda görülmektedir.⁷⁹

2.1.5. Tanı

RAS için kesin bir etiyoloji veya tanı testinin olmaması nedeniyle, klinik uygulamada RAS’ın tanımlanması genellikle öykü, klinik özellikler ve histopatolojinin kombinasyonuna dayanır. Erişkinlerde aniden başlayan RAS durumunda sistemik bir neden mutlaka düşünülmelidir. Hasta muayenesi sırasında hastanın şu anda ve daha önce kullandığı reçeteli veya reçetesiz ilaçlar, alerjiler, besin duyarlılığı, RAS başlangıç yaşı, yıllık aft sayısı, iyileşme süresi, artıran ve azaltan faktörler ve tedavi yanıtı sorgulanmalıdır. Lezyon yerleşim yeri, sayısı, görünümü, oral mukoza dışı bulgu ve semptom varlığı klinik olarak değerlendirilmelidir. Histopatolojik olarak patognomonik olmayan lenfosit, histiyosit ve nötrofillerden oluşan bir infiltrasyon ve vaskülarite artışı vardır.¹⁸ Natah ve ark. tarafından idiopatik yani primer minör RAS ve sekonder yani sistemik hastalıklara eşlik eden minör RAS ayrımı için tanı kriterleri geliştirilmiştir. Dört majör kriterin tamamı ve 10 minör kriterden en az 1’ine sahip hastalarda idiopatik minör RAS tanısı konulabilmektedir.⁴ Ancak bu tanı kriterleri kesin ve genel geçer değildir. Bu tanı kriterleri şu şekilde sıralanabilir:

Majör kriterler;

1. Başlangıcı bir vezikül ile olmayan beyaz-sarı membran ile kaplı eritemli halo ile çevrili <1 cm ülser
2. Her atakta farklı bölgenin etkilendiği son 3 yılda en az 3 atak geçirmiş olmak
3. Ülserlerin ağrılı olması ve ülserli bölgenin hareketi ile ağrının artması
4. Kendiliğinden veya tedaviyle gerilemesi

Minör kriterler;

1. Aile öyküsü
2. 40 yaşından önce başlangıç
3. Non-keratinize mukozada görülmesi
4. 2 hafta içinde gerilemesi
5. Düzensiz periyotlar halinde olması
6. Histopatolojide spesifik olmayan inflamasyon görülmesi
7. Hormonal değişiklikler, bazı gıdalar, stres ve lokal travma ile tetiklenme
8. Ferritin, vitamin B12, folat ve çinko eksikliklerinin eşlik etmesi
9. Sigara içmemek veya ülserlerin sigarayı bıraktıktan sonra başlaması
10. Topikal ve sistemik steroide yanıt

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Klinik olarak RAS, enfeksiyöz ülserasyonlardan, immünolojik disfonksiyondan ve maligniteden ayırt edilmelidir. Bazı laboratuvar tetkikleri, RAS'ın sistemik bir hastalıkla ilişkili olup olmadığını belirlemede yardımcı olur.

RAS ile karıştırılan enfeksiyöz ülserler primer sifiliz, gonore, tüberküloz, koksaki virüs, CMV, EBV, HSV1, HSV2, VZV ve derin mantar enfeksiyonlarında görülür. HSV enfeksiyonu klinik olarak en sık RAS ile karıştırılır. Tekrarlayan HSV ülserleri tipik olarak jinja, sert damak gibi hareket etmeyen, keratinize mukozada görülür ve ülser öncesi vezikül öyküsü mevcut olabilir. Eritema multiforme ağrılı oral ülserlerle kendini gösterir, ancak RAS'ın aksine eritema multiforme lezyonları hem hareketli hem de hareketsiz mukozada oluşur ve genellikle dudaklarda kurutlanma ile birliktelik görülür.¹⁸

RAS benzeri aftöz ülserler yaygın sistemik tutulumlu klinik sendromların bir parçası da olabilir. Özellikle genital tutulumu olan olgularda en önemli birliktelik Behçet hastalığı ile ilişkilidir. Dikkate alınması gereken diğer sistemik durumlar, PFAPA, MAGIC sendromu, Reiter sendromu, hastaların %50'sine akut myeloid lösemi de eşlik eden Sweet sendromu, HIV enfeksiyonu, çölyak hastalığı ve kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır.¹⁸

Son olarak, uzun süreli ülserler malignite, sistemik vaskülit, liken planus, sistemik lupus eritematozus, pemfigus ve pemfigoid gibi altta yatan mukokutanöz hastalıklar açısından araştırılmalıdır.¹⁸ Oral liken planuslu hastaların yaklaşık üçte ikisinde, esas olarak bukkal mukozada oluşan ülseratif lezyonlar görülür. Bununla birlikte, diş eti ve sert damak gibi keratinize dokudaki liken planus lezyonları RAS'tan ayırımında fayda sağlar. Ek olarak, oral liken planus her zaman ağrılı değildir. Sikatrisyel pemfigoid ve pemfigus vulgaris ağrı ve ülserasyonun görüldüğü otoimmün büllöz hastalıklardandır. Hem hareketli hem de hareketsiz mukozada görülebilirler ve histopatoloji ile kesin tanı konur.⁸⁰

2.1.7. Tedavi

RAS hastalarının çoğu hastalığın hafif seyrinden dolayı tedaviye gereksinim duymaz veya iyi ağız hijyeni, doğru diş macunu kullanımı ve ağrıya yönelik palyatif tedaviler ile hastalıkla baş ederler. Scully ve ark. hastaları tedavi stratejisini belirlemek için tip A, tip B ve tip C olmak üzere üç kategoriye ayırmışlardır. Birkaç günde iyileşen ve yılda az sayıda aft çıkaran hastalar tip A olarak nitelendirilir ve bu grupta ağrı dayanılabilir düzeydedir. Her ay en az 1 atak yaşayan ve aftöz ülserleri 3-10 gün içerisinde iyileşen hastalar tip B grubuna dahil edilirler ve bu grupta ülserler hastanın yaşam kalitesini düşürmekte ve oral fonksiyonlarını kısıtlamaktadır. Hayatının her döneminde ağrılı oral aftı olan hastalar ise tip C grubuna dahil edilir. Bu gruptaki hastaların bir aftı iyileşme dönemindeyken diğer bir aft oluşmaya başlamakta ve hastaların yaşam kalitesi oldukça etkilenmektedir.^{2,13} Tip B veya C grubundaki hastalarda ilaç tedavisi gündeme gelebilir. Bir başka sınıflamada ise RAS basit ve kompleks olmak üzere iki grupta incelenir. Basit aftozis daha ılımlı seyir gösterirken, kompleks aftoziste fonksiyonel kısıtlanma belirgin ve semptomlar şiddetlidir. Bu

sınıflamada da kompleks aftoziste sistemik tedavi endikasyonu bulunmaktadır.^{81,82} RAS'ın etiyojisi belirsiz olduğundan tedavisi de semptomatik olmaktadır. Tedavinin öncelikli amacı ağrıyı azaltmak, iyileşme sürecini hızlandırmak ve normal oral işlevi sağlamaktır. Daha sonra ise atak sıklığını ve şiddetini azaltmak amaçlanmalıdır. İlaç tedavisi öncesinde hastalar nutrisyonel eksiklikler bakımından değerlendirilmeli ve replasman tedavisi başlanmalıdır. Hastalığın tekrarlayıcı karakteri uygun şekilde ifade edilmeli ve muhtemel tetikleyiciler hakkında hastaya bilgi verilmelidir. Mümkün olduğunca stresi azaltma, lokal travmadan kaçınma, aft oluşumunu tetikleyecek ve iyileşme süresini uzatacak gıdalardan kaçınmaları konusunda hastalara tavsiye verilmelidir. Ağız hijyeni için SLS içermeyen ürünlerin kullanımı önerilmelidir.⁸³

Topikal tedaviler

Topikal ajanlar RAS'ta birinci seçenek tedavidir. Ucuz, etkin ve güvenilirdir. Mukozal yüzeye uygulanan maddeler kolayca ağız hareketleri ve tükürük ile yüzeyden silinir. Maksimum etkiyi elde edebilmek için hastalara ülser alanını kurularak az bir miktar ilaç uygulayarak, sonraki 30 dakika boyunca da bir şey yiyip içmemeleri söylenmelidir.¹⁸ Tedavi ülser tamamen gerileyene kadar günde 3-4 kez devam ettirilmelidir.²²

Topikal anestezi

Topikal anestezi genellikle tatmin edici bir analjezi sağlar ve %1 krem, %2 jel veya sprej formunda lidokain, macun olarak polidokanol, benzokain pastilleri ve %0.5 tetrakain, %0.1 polidokanol içeren sprejler örnek olarak verilebilir. Benzokain ve setilpiridinyum klorür içeren bir ağız gargarası da seçenekler arasında yer almaktadır.⁸⁴

Antiseptik ve anti-inflamatuvar ajanlar

Etanol içerisinde %0.15 triklosan ve çinko sülfat içeren ağız gargaralarının, vakaların %43'ünde yeni aft sayısını, %45'inde ağrıyı azalttığı ve hastaliksız süreyi uzattığı gösterilmiştir.⁸⁴ Triklosan içeren diş macunları ve gargaralar antiseptik, anti-inflamatuvar ve analjezik özelliğe sahip topikal tedavi ajanlarıdır.⁸⁵ %2.5 hyalüronik asit içerisinde %3 diklofenak veya %3 lidokain de kullanılan tedaviler arasında yer almaktadır. Klorheksidin gargara ve papatya özünün aft sıklığını azalttığı, iyileşme

hızını artırdığı ve aft şiddetini azalttığı söylenmektedir. Klorheksidin jel ve sprej formunda da bulunmaktadır. Diğer bir tedavi seçeneği de sprej, solüsyon ve tablet formunda bulunabilen dekspantenoldür.⁸⁴ %5'lik amleksanoks pat, RAS tedavisinde kullanılan başka bir topikal ajandır. Anti-inflamatuvar özelliklerinin yanı sıra anti-alerjik özellikleri de vardır. Topikal olarak uygulandığında aftöz ülserlerin iyileşmesini hızlandırmakta ancak RAS atak sıklığını azaltmamaktadır. İnflamatuvar medyatörlerin oluşumunu ve mast hücreleri, nötrofil ve mononükleer hücrelerden salınımını inhibe ederek etki gösterirler.⁴

Lokal koterizasyon

Hidrojen peroksit ve gümüş nitrat solüsyonu veya kalemi uygulamaları ağrıda belirgin ölçüde azalma sağlamaktadır, ancak iyileşme sürecini hızlandırmamaktadır. Ayrıca karbondioksit (CO₂) ve neodimyum katkılı itriyum alüminyum garnet (Nd:YAG) lazer uygulamaları da ağrıyı azaltabilmektedir.⁸⁴

Topikal tetrasiklin

Tetrasiklin gargara ile topikal tedaviler, ülser çapını, süresini ve ağrıyı azaltmada etkilidir. Hem sekonder enfeksiyonları hem de kollajenaz aktivitesini önleyerek etki gösterir.¹⁸ Ağrı palyasyonu açısından %0.2 minosiklin içeren gargaralar, %0.25 tetrasiklin içeren gargaralara göre daha üstündür. Ayrıca %2.5 klortetrasiklin içeren gargara kullanımı ile hastalıklı sürenin %40 arttığı belirtilmiştir.⁸⁴ Tetrasiklinin 250 mg kapsülü 5 ml su içinde çözülerek stabil bir çözelti hazırlanıp gargara olarak kullanılabilir. Ancak bu uygulama asidik pH sebebiyle ağız içinde kısa süren bir yanma hissine sebep olabilir.⁸⁵ Tetrasiklin 5 günden uzun süreli kullanıldığında tat alma duyusunda bozulma, deri reaksiyonları, oral kandidiyazis, anguler keylit ve boğazda yanma gibi semptomlara sebep olabilir.¹⁸

Topikal kortikosteroid

Potent veya süperpotent topikal kortikosteroidler, sınırlı temas süresine rağmen RAS tedavisinde oldukça etkilidir. Etki mekanizması, aftöz ülser oluşumundan sorumlu inflamatuvar süreci sınırlamaktır. Kortikosteroidler doğrudan T lenfositler üzerine etki ederek, gıda alerjisi, travma, mikroorganizma gibi sorumlu patojene karşı inflamatuvar yanıtı değiştirir. Gargara, pomat, krem veya jel formunda

kullanılabilirler. Jeller, mukozaya krem ya da pomatlardan daha iyi tutunmakla birlikte temas süresini artırmak için orabaz gibi yapışkan bir madde ile birleştirilir. Ancak triamsinolon asetonidin orabaz ile kombinasyonu, güçlü kortikosteroidler olan %0,05 klobetazol propiyonat ve fluosinonid kadar etkili değildir. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı oral kandida enfeksiyonuna yatkınlık yaratabilir, ancak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını baskılama riski sistemik kortikosteroidlere göre çok daha azdır. Topikal ajanlar doğrudan ülserle uygulanamıyor ve/veya ülser geniş bir alan kaplıyorsa steroid içeren gargaralar kullanılabilir. %0.1 veya %0.2'lik triamsinolon, %0.3'lük hidrokortizon gargara ve 0.5 mg/5 ml deksametazon şurup günde 3-4 kez kullanıldığında etkili olmaktadır. İntralezyonel triamsinolon enjeksiyonu 3-10 mg/ml oranında ve her lezyona 0.1-0.5 ml olacak şekilde ağırlı ve derin aftlara uygulanabilir.¹⁸

Sistemik tedaviler

RAS'ın şiddetli formlarında topikal tedaviler yetersiz kalabilir ve hastalığı kontrol altına alabilmek için sistemik tedaviler gerekebilir.

Kolşisin

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini engelleyerek, ülser alanındaki nötrofillerin fagositik aktivitesini baskılar. Kolşisin 1-2 mg/gün dozunda 4-6 hafta süreyle kullanılır ve kullanan hastalarda atak esnasındaki aft sayısında ve aftın iyileşme süresinde belirgin iyileşme görülür. Hastaların %63'ünde 3 ay içerisinde, %37'sinde yıllar içerisinde semptomlarda azalma görülmektedir. Tedaviyi kestikten sonra aftlarda sıklıkla tekrarlama görülür. Yan etkileri arasında mide bulantısı, karın ağrısı, diyare ve baş ağrısı yer almaktadır. Gebelik kategorisi C'dir ve gebelikte RAS için kullanımı önerilmemektedir.¹⁸

Dapson

Dapson hem antibiyotik hem de anti-inflamatuvar etki göstererek nötrofillerin kemotaktik aktivitesini engeller. Günde 100-150 mg dozlarında hem oral hem de genital aftlar üzerine etkilidir. Ancak tedavi kesildikten sonra relaps hızlıdır. Dapson ile methemoglobinemi ve hemoliz en bilindik yan etkilerdir. Ayrıca agranülositoz ve distal motor nöropati de görülmektedir. Tedavi öncesinde tam kan sayımı, böbrek ve

karaciğer fonksiyon testlerine ek glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzim düzeyi bakılmalıdır. Tedavi başlanan ilk 12 hafta içerisinde iki haftada bir tam kan sayımı ve retikülosit sayımı takibi yapılmalıdır.¹⁸

Sistemik kortikosteroidler

Oral ve intravenöz steroidler tedavide kolşisin, dapson gibi diğer ajanlarla da kombine edilerek kullanılabilirler. Oral prednizon sıklıkla kullanılan sistemik anti-inflamatuvar bir ajandır. Genellikle 1 mg/kg/gün, sabah günde tek doz şeklinde başlanır ve 1-2 hafta sonrasında kademeli olarak azaltılıp kesilir. Uzun dönem kullanımda hipotalamus-hipofiz-adrenal aksını baskılar, depresyon, hiperglisemi, lipodistrofi, ay dede yüz görünümü, osteopeni ve osteoporozu sebep olur. Sistemik kortikosteroidler RAS tedavisinde oldukça etkili olmakla birlikte, uzun dönem remisyon ve hastalısız süreyi uzatmada etkili değildir.¹⁸

Pentoksifilin

Pentoksifilin, pro-inflamatuvar sitokinlerden TNF- α 'yı inhibe eder ve aynı zamanda RAS'ta artmış olduğu saptanan CD8+ T hücrelerini baskılar. Günde 1-3 kez 300 mg pentoksifilin, günde 3 kez 400 mg pentoksifilin kullanıldığında orogenital semptomlar üzerine etkili olmaktadır. Hastalarda yanıt oranı %36-63 arasında değişmektedir, ancak tedavi sonlandırıldığında nüks hızlıdır. Yan etki olarak aritmi görülebilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir ve tedavi öncesinde böbrek fonksiyonları ölçümü mutlaka yapılmalıdır.^{18,85}

Levamisol

Levamisol, immünmodulatör etkiye sahip, iyi tolere edilebilen bir tedavi ajanıdır. Atak sıklığını ve şiddetini azaltır. Bilinen yan etkileri arasında bulantı, grip benzeri şikayetler ve tat alma bozukluğu, agranülositoz sayılabilir. Agranülositoz riskinden dolayı hastaların yakın takibi gereklidir. Gebelik kategorisi C'dir.⁸⁵

Talidomid

Talidomid, TNF- α üretimini, nötrofil kemotaksisini ve anjiyogenezi inhibe ederek RAS tedavisinde etkili olur. Sıklık glutamik asit bileşiği olan talidomidin, 50 mg/gün gibi düşük dozlarda majör RAS ve orogenital ülserlerde etkili olduğu

görülmüştür. Doz genellikle 100-300 mg/gün'dür. Doz bağımlı yan etkiler 7-10 hafta içerisinde görülür. Tedavi sonlandırıldıktan ortalama 3 hafta sonra nüks görülmektedir. Beklenen yan etkileri arasında uyku hali, baş ağrısı, ağız kuruluğu, konstipasyon, periferal nöropati yer alır. Periferal nöropati gelişen hastalarda tedavi sonlandırılır. Teratojenik etkili olduğundan gebelikte kullanılmamalıdır.⁸⁵

Antimetabolitler

Azatiopürin, bir merkaptopürin bileşiğidir ve pürin sentezini inhibe eder. Diğer immünsupresif tedaviler ile kombine edilerek veya monoterapi olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Şiddetli orogenital aft formlarında atak sıklığını ve şiddetini azaltır. Bilinen yan etkileri arasında infertilite, kemik iliği supresyonu, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer disfonksiyonu sayılabilir. Gebelik, laktasyon ve çocukluk döneminde kullanımı önerilmemektedir. Aylık tam kan sayımı, 3 ayda bir de karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.⁸⁵

Metotreksat, bir folat analogudur ve 7.5-10 mg/hafta dozlarında şiddetli orogenital aftoziste etkilidir. Beraberinde intermittan folat kullanımı önerilmektedir. Kontrendikasyonları arasında gebelik, laktasyon, kemik iliği supresyonu yapan durumlar, karaciğer ve böbrek disfonksiyonu, peptik ülser sayılabilir. Uzun dönem kullanımlarda aylık tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.⁸⁵

Kalsinörin inhibitörleri

Siklosporin A diğer immünsupresif tedaviler ile kombine edilerek veya monoterapi olarak 3-6 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Siklosporinin hastaların %50'sinde etkin olduğu gösterilmiştir. Sitotoksik bir ajandır, T hücre aktivasyonunu ve inflamasyona cevabını azaltır. Laktasyon döneminde kullanımı kesin kontraendike iken, gebelik ve böbrek disfonksiyonu rölatif kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır.⁸⁵

Alkilleyici ajanlar

Alkilleyici ajanlar olan siklofosfamid ve klorambusil RAS'ın şiddetli formları için kullanılmaktadır. Klorambusil DNA sentezi sırasında çapraz bağlanmayı engelleyerek T ve B hücre fonksiyonlarını inhibe eder, Behçet hastalığındaki orogenital ülserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Günde 6-8 mg dozundan başlanarak

2 mg/gün dozunda devam edilir. İç organların etkilendiği olgularda siklofosfamid bir tedavi seçeneği olabilir.⁸⁵

İnterferon alfa

Roferon A (IFN- α 2a) ve İntron A (IFN- α 2b) oral ve genital lezyonlarda parsiyel remisyon sağlamaktadır. Haftada 3 kez 6x10⁶ IU veya 9x10⁶ IU gibi orta veya yüksek dozlar düşük dozlara göre daha etkilidir. Tedavi başlangıcında yanıt hızlı olduğu gibi, tedavi sonlandırıldığında da nüks çok hızlıdır. Doz bağımlı yan etki olan grip benzeri semptomlar 500 mg parasetamol tablet ile engellenebilir. Yan etki olarak hafif bir lökopeni ve alopesi görülebilir.⁸⁵

Biyolojik ajanlar

İnfliksımab kimerik anti-TNF- α antikorudur, dirençli ve tekrarlayan oral ve genital aftların tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle 5 mg/kg dozunda ve 2-6 hafta arayla değişen şemalarda intravenöz olarak kullanılmaktadır.⁸⁵

Etanersept, TNF- α reseptörünün ve immünglobulin G1'in (IgG1) kristalize olabilen kısmının (Fc parçası) füzyon proteini. Oral aftlarda haftada 2 kez 25 mg subkutan uygulandığında oldukça faydalıdır ancak genital aftlarda etkisi bulunmamaktadır. Gebelik kategorisi B'dir.⁸⁵

Apremilast

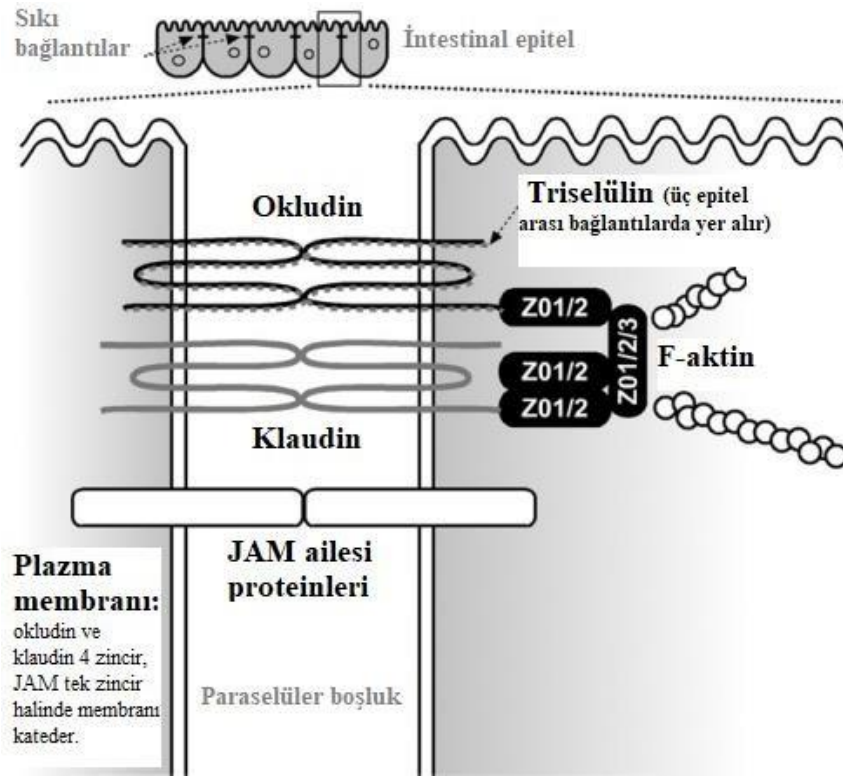
Apremilast oral fosfodiesteraz-4 inhibisyonu ile TNF-alfa dahil olmak üzere birçok sitokinin üretimini engelleyen bir ajandır. Psoriasis ve psoritik artrit tedavisinde onaylı olmakla birlikte son yıllarda dirençli rekürren aftöz stomatit tedavisinde de kullanılmaktadır.^{86,87}

2.2.İNTESTİNAL SIKI BAĞLANTILARIN ANA DÜZENLEYİCİSİ: ZONULİN

2.2.1. İntestinal fizyoloji

İntestinal sistem, çevre ile konakçı arasındaki etkileşimi sağlayan tek tabaka özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşur ve epitel üzerinde kalın ve gevşek olan, içinde çok sayıda bakteri hapsolmuş bir dış mukus tabakası, fizyolojik koşullar altında az bakteri ile sağlam bir iç mukus tabakası bulunmaktadır.⁸⁸ Epitelyal hücreler zonula oklüdens, zonula aderens ve makula aderensler ile bir arada tutulur. Zonula oklüdens (sıkı bağlantılar), bitişik hücre zarlarının füzyonunu sağlar ve bunun sonucunda bitişik hücre zarlarının dış yaprakçıkları tek bir ara çizgi oluşturmak üzere birleşir. Zonula aderens (ara bağlantı), genellikle 0.2-0.5 mikron mesafe ile birbirine paralel yerleşmiş hücre zarları arasında yer alır ve hücreler arasında düşük yoğunluklu amorf ve homojen bir materyal bulunur. Makula aderens'ler (desmozom) ise hücre zarı altında hücre zarına paralel yerleşmiş bir diske, bu diskten sitoplazmaya doğru uzanan tonofilamanlara sahip bağlantılardır ve aralıklı olarak yerleşirler.⁸⁹ Zonula oklüdens, ilk olarak 1963'te Farquhar ve Palade tarafından tanımlanan hem komşu epitelyal hem de endotelyal hücreleri birbirine bağlayan en sıkı bağlantı kompleksidir. Okludin, kladin, bağlantı adezyon molekülleri (JAM), triselülin ve angulin gibi transmembran proteinlerinden oluşur (Şekil-2.1). Bu transmembran proteinleri hem kendi aralarında hem de zonula okludinler (ZO) aracılığı ile hücre içi iskelet proteinleri ile etkileşime girer. Bu şekilde sıkı bağlantının bütünlüğü korunurken moleküllerin hücre dışı boşluktan geçişi kontrol edilir.⁹⁰⁻⁹⁴ Tarihsel olarak sıkı bağlantıların, makromoleküllerin hücreler arası geçişini engelleyen geçirimsiz bir bariyer olduğu düşünülüyordu, ancak normal intestinal mukozada sıkı bağlantıların dinamik karakteri sayesinde antijenlerin ve patojenlerin mukozal dokulara girmesi ve potansiyel olarak hastalığa neden olması önlenirken besinlerin emiliminin gerçekleştiği ortaya kondu.^{95,96} Bağırsak mukozası besinlerin ve iyonların emilimi ile lümeninde bulunan mikroorganizmalardan, toksinlerden ve diyet antijenlerinden korunma arasındaki dengeyi korumakla görevlidir.⁹⁶ Bağırsak, bağışıklık sisteminin en büyük bölümünü temsil eder. Diyetten ve kommensal mikrobiyotadan sürekli olarak antijenlere maruz kalır ve klinik olarak önemli birçok patojen için giriş kapısıdır. Bu sebeple, bağırsak boyunca lümen içeriği, işlevi ve anatomisine göre bağışıklık sisteminde belirgin

farklılıklar vardır. İnce bağırsak immünitésinin amacı, besinleri sindirme ve emme temel işlevine sahip olan bir epitelin sterilitesini ve bariyer işlevini korumaktır. Sistemik inflamasyonu engellemek için ince bağırsakta daha çok diyet proteinlerine karşı, kalın bağırsakta da kommensal bakterilere karşı özellikle IL-10 üreten makrofaj ve düzenleyici T hücreleri ile sağlanan immün tolerans vardır.⁹⁷



Şekil 2.1. İntestinal sıkı bağlantılar ve görevli proteinler⁹⁵ (Yazar tarafından Türkçeleştirilmiştir.)

2.2.2. İntestinal Geçirgenlik

Bağırsağın normal fizyolojisini sürdürebilmesi için kommensal yaşam süren 10^{14} adet mikroorganizmanın oluşturduğu bağırsak mikrobiyotası ve diyetin önemi büyüktür. Normal fizyolojinin dışındaki durumlarda bağırsak aşırı geçirgenliği oluşmaktadır. Artan bağırsak geçirgenliği, genetik olarak yatkın bireylerde hem lokal hem de sistemik olarak ortaya çıkabilen otoimmün, otoinflamatuvar ve atopik

hastalıklara neden olmaktadır.⁹⁵ Yapılan çalışmalar bağırsağın immün sistemi düzenleyen kritik bir fizyolojik bölge olduğu ve kronik hastalıkların gelişimi ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir.

Bağırsak mikrobiyotası esas olarak *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* ve daha az ölçüde *Proteobacteria* sınıflarından oluşan kararlı bir bileşime sahiptir. Bu sınıfların oranındaki büyük değişimler, mikrobiyal çeşitliliğin azalması, yeni bakteri gruplarının genişlemesi disbiyoz olarak adlandırılır.⁹⁸ Mikrobiyota, diyet ve kullanılan ilaçlar gibi çevresel faktörlerden etkilenmekte ve muhtemelen konakçı genetiği tarafından da şekillenmektedir.⁹⁹ Gelişiminin doğumda başladığına inanılmaktadır. Ancak plasenta gibi dokularda mikroorganizmaların tespit edildiği çalışmalar da mevcuttur. Doğumdan sonra gastrointestinal kanal hızla kolonize olur. Yaşam boyunca geçirilen hastalıklar, antibiyotik tedavileri ve diyet değişiklikleri gibi olaylar mikrobiyotada değişikliklere sebep olur.¹⁰⁰ Normal doğumun da mikrobiyom içeriğini olumlu yönde değiştirdiği bilinmektedir. Vajinal florada *Laktobasil*'in fazla miktarda bulunmasının bir yansıması olarak, ilk birkaç gün içinde bebeklerde bol miktarda *Laktobasil* içeren mikrobiyota tespit edilmiştir. Aksine, sezaryen ile doğan bebeklerin mikrobiyotası, *Clostridium* türleri gibi fakültatif anaeroblar tarafından kolonize olur, *Bacteroidetes* kolonizasyonu bakımından eksiktir. Bu kolonizasyon daha geç dönemlerde gerçekleşir.¹⁰¹ Yaklaşık 2.5 yaşından itibaren, bebek mikrobiyotasının kompozisyonu, çeşitliliği ve fonksiyonel yetenekleri yetişkin mikrobiyotasına benzemektedir.¹⁰⁰ Erişkin dönemde bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu nispeten stabil olmasına rağmen, değişime uğramaya devam etmektedir.¹⁰² Gestasyonel yaş, bağırsak mikrobiyotasının oluşumunda bir diğer önemli faktördür. Preterm yenidoğanlar genellikle gelişimini tamamlamamış bir bağırsağa sahiptir ve doğumdan itibaren genellikle geniş spektrumlu antibiyotik ve diğer ilaç tedavilerine maruz kalırlar. Preterm yenidoğanların bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium* veya *Bacteroides* gibi kommensal anaerobik bakterilerle gecikmiş kolonizasyon görülür, yüksek seviyelerde *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* ve diğer fırsatçı patojenik mikroorganizmalar bulunur.¹⁰³ Beslenme tipi bakteriler için substrat sağlayarak direkt yolla; anne sütü için meme, meme derisi, süt kanallarından ve formül mamalar için mama, mamayı hazırlamak için kullanılan kaşık, sudan bakteriyel kontaminasyon kaynağı ile de indirekt yolla bağırsak mikrobiyotası üzerinde

düzenleyici etkiye sahiptir. Anne sütüyle beslenen infantların bağırsağı, mamayla beslenenlere kıyasla daha kararlı bir mikrobiyal popülasyona sahiptir. Ancak anne sütüyle beslenen bebeklerde küçük miktarlarda mama takviyesi bile normal mikrobiyotayı yalnızca mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyotasına benzetmektedir.¹⁰⁴

Bağırsak mikrobiyotası, mükemmel bir simbiyoz örneğinde insan vücudunun parçalayamayacağı kompleks polisakkaritleri parçalar, K vitamini gibi önemli besinlerin üretilmesini sağlar ve potansiyel olarak zararlı bakterilerin aşırı çoğalmasını engeller.¹⁰⁵ Bağırsaktaki mikroorganizmalar aynı zamanda, birçok doğal bağışıklık hücresinin yüzeyindeki Toll-like reseptörlerin (TLR) ve diğer patern tanıma reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirebilen bir peptidoglikan kaynağıdır. TLR'ler, patojen ilişkili moleküler paternleri tanır ve nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi kaskadlarını tetikler. IgA üretiminin tetiklenmesi, efektör T hücreleri ve Treg hücreleri arasında homeostazın korunmasına katkıda bulunur.^{106,107} Kommensal bakterilerin hem in vitro hem de in vivo olarak bağırsak bariyer bütünlüğünü desteklediği gösterilmiştir. Örneğin, *Escherichia coli*, ZO-2 protein ekspresyonunu artırmakta ve hücre zarındaki sıkı bağlantılara iletilmesini sağlamaktadır. *Lactobacillus plantarum* da okludin ve ZO-1 protein ekspresyonunu artırmaktadır.⁹⁵

Diyet, enerji kaynağı sağlamanın yanında bağırsak geçirgenliği için çok önemli bir düzenleyici faktördür. Diyetin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkilerini sağlayan çeşitli mekanizmalar vardır ve bunlar mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, sıkı bağlantı proteinlerinin, epitel hücre taşıyıcılarının ve iyon kanallarının ekspresyonu, ligand veya sinyal görevi gören metabolitlerin nükleer reseptörleri aktivasyonu olarak sayılabilir.⁸⁸ Örneğin lifli gıdaların fermentasyonu sonucu oluşan asetik, propiyonik ve glutamik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri intestinal bariyerinin korunmasında, desteklenmesinde önemli roller oynar. Glutamin, triptofan, arjinin gibi aminoasitler sıkı bağlantılar üzerinde koruyucu role sahiptir.¹⁰⁸ Arjinin intestinal florada yer alan, anaerobik bir bakteri olan *Eggerthella lenta*'nın indüklediği Th17 aktivasyonunu ve dolayısıyla koliti inhibe eder. Triptofanın *Clostridium sporogenes* başta olmak üzere bağırsak mikrobiyal metabolizmasından üretilen indol-3-propiyonat metaboliti, pregnan X reseptörü aracılığıyla TNF- α üretimini baskımlarken, sıkı bağlantı

proteinlerinin ekspresyonunu artırır.¹⁰⁹ A vitamini türevleri, zonula okludin proteinlerinden ZO-1 ve ZO-2 düzeyini artırarak sıkı bağlantıları artırır. Kuersetin, naringerin, kaemferol, resveratrol gibi polifenoller okludin, klaudin ve ZO proteini ekspresyonunu artırarak intestinal bariyer üzerinde koruyucu etki gösterir. Ayrıca resveratrol oksidatif stres ve IL-6 ile artan intestinal geçirgenliği azaltır. Bunun aksine yüksek yağlı diyet sıkı bağlantıların yapısını bozar, ince ve kalın bağırsaklarda aşırı geçirgenliğe neden olur. Lenfositler ve mast hücreleri de dahil olmak üzere mukozal bağışıklık hücrelerinin emilen yağ tarafından aktivasyonu ve diyet yağlarından elde edilen uzun zincirli yağ asitlerinin IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve proteazlar dahil olmak üzere çok çeşitli inflamatuvar medyatörün salınımını artırması ile sıkı bağlantılar parçalanır. Yüksek karbonhidrat içerikli diyet intestinal disbiyoz yaratmakla birlikte epitelyal hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcı-1 (SGLT-1) aracılığıyla miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder ve miyozin hafif zinciri fosforilasyonu ile aktin-miyozin halkasının kasılması, paraselüler geçirgenliğin artmasıyla sonuçlanır.¹⁰⁸

Bağırsakların kronik inflamatuvar hastalıklarından inflamatuvar bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı, bağırsak geçirgenliğinin arttığı hastalıkların iyi bilinen örnekleridir.¹¹⁰⁻¹¹² Bağırsak bariyerinin bozulması, sindirim sistemi dışındaki organları da hedef alır ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, romatoid artrit, otizm spektrum bozukluğu ve multipl skleroz gibi hastalıklarda da büyük rol oynamaktadır.^{110,113-115} Diyabette hastaların ince bağırsak geçirgenliği artmış olarak bulunmuştur.^{116,117} Behçet hastalarında, disbiyozun sonucu olan artmış bağırsak geçirgenliği immün fonksiyon bozukluğuna sebep olmaktadır. Gastrointestinal tutulumu olmayan Behçet hastalarında yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre bağırsak geçirgenliğinde belirgin yükseklik görülmüştür.¹¹⁸ Yapılan bir çalışmada Behçet hastalarında normal bireylere göre intestinal mikrobiyotada *Bifidobacterium*, *Eggerthella* türlerinin aşırı arttığı ve *Megamonas*, *Prevotella* türlerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir.¹⁰⁵ Consolandi ve ark. Behçet hastalarında intestinal mikrobiyotada *Roseburia* ve *Subdoligranulum* türlerinde önemli ölçüde azalma ve buna bağlı bütirat metaboliti üretiminde önemli bir düşüş olduğunu göstermişlerdir. Bütirat, Treg farklılaşmasını uyardığından, azalmış bütirat ile efektör T hücrelerinin aktivasyonunun artması patogeneizde rol oynamaktadır.¹¹⁹

2.2.3. İntestinal geçirgenlik belirteçleri

Paraselüler yolun geçirgenlik özelliklerini değerlendirmek için birçok yöntem geliştirilmiştir.

İnsan kolon karsinomu hücresi (caco-2) hücre modeli

Yapılan çalışmalarda insan kolon karsinoma hücrelerinin (Caco-2) yaklaşık 21 gün boyunca uygun koşullarda kültüre edilmesi durumunda insan bağırsak enterosit hücresine metabolik ve biyolojik aktivite özellikleri açısından büyük oranda benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Kültür esnasında hücreler spontan olarak polarizasyona (apikal/bazolateral) uğrar ve komşu hücrelerle sıkı bağlantılar oluşur. Bu sayede apikalden bazolateral kompartmana ilaç ve toksinlerin geçişi ölçülebilir.¹²⁰

Transepitelyal elektrik direncinin ölçümü (TEER)

TEER, tek katlı epitelyal hücre modellerinde sıkı bağlantıların bütünlüğünü ölçmek için yaygın olarak kullanılan, kabul görmüş, oldukça hassas ve invaziv olmayan bir tekniktir. TEER, tek katlı hücresel tabaka boyunca elektrik direncinin ölçümüdür.¹²¹

Paraselüler madde geçiş kitleri

TEER ölçümüne ek olarak, işaretli bazı maddelerin intestinal epitelde paraselüler geçişi tespit edilebilir. Bu maddelerin toksik olmaması, nötr olması ve suda çözünebilir olması gerekir. Ayrıca hücreler tarafından metabolize edilmemelidir. Sıklıkla kullanılan paraselüler belirteçler floresan ile etiketli bileşiklerdir ve floresan izotiyosiyanat (FITC)-dekstran örnek olarak verilebilir. Ayrıca araştırılan yere özgü belirteçler kullanılarak spesifik bir bölgenin geçirgenliği değerlendirilebilir. Sukroz ve laktuloz gastroduodenal bölgenin değerlendirilmesi için yararlı belirteçler iken, sukraloz ve kromiyum EDTA kompleks (cr-EDTA) kolondaki geçirgenliği değerlendirmek için kullanılır.^{122,123}

Plazma sitrülün ölçümü

Sitrülün protein oluşturmayan bir amino asittir ve insanlarda büyük ölçüde ince bağırsağın enterositlerinde glutaminden üretilir. Plazmadaki seviyesi işlevsel enterosit

rezervini yansıtır ve enteropatilerde hastalık şiddeti ile ters orantılıdır. Geçirgenlikten daha çok bağırsak emilim kapasitesini ölçmek için kullanılır.¹²⁴

Sıkı bağlantı proteinlerinin değerlendirilmesi

Epitel bariyer görevinin majör fonksiyonel bileşeni sıkı bağlantı proteinleridir. Sıkı bağlantıların yapısının bozulması, intestinal bariyerdeki aşırı geçirgenliğin temel nedeni olarak gösterilmiştir. Sıkı bağlantı proteinlerinin değerlendirilmesinde immünhisyokimya, western blot, ELISA gibi çeşitli metotlar kullanılmaktadır. İmmünhistokimya hücresel lokalizasyonu, dokudaki dağılımı göstermesi açısından avantajlı bir metoddur.¹²⁵

İdrarda klaudin-3 ölçümü

Bağırsak geçirgenliğinin artışı durumunda klaudin 1,3,5,7 ve 8 seviyelerinde azalma, por oluşumunda görevli klaudin 2’de ise artış görülmüştür. Klaudin 3 küçük boyutu, yoğun endojen bağırsak ekspresyonu ve paraselüler lokalizasyonu sayesinde sıkı bağlantı bütünlüğü kaybının non-invaziv tespiti için ideal bir belirteçtir. Yapılan çalışmalarda hem sıçan hemorajik şok modelinde hem de inflamatuvar bağırsak hastalığı, nekrotizan enterokolit ve majör cerrahi geçiren hastalarda bağırsak sıkı bağlantı kaybı ile idrar klaudin 3 seviyeleri arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹²⁶

Zonulin

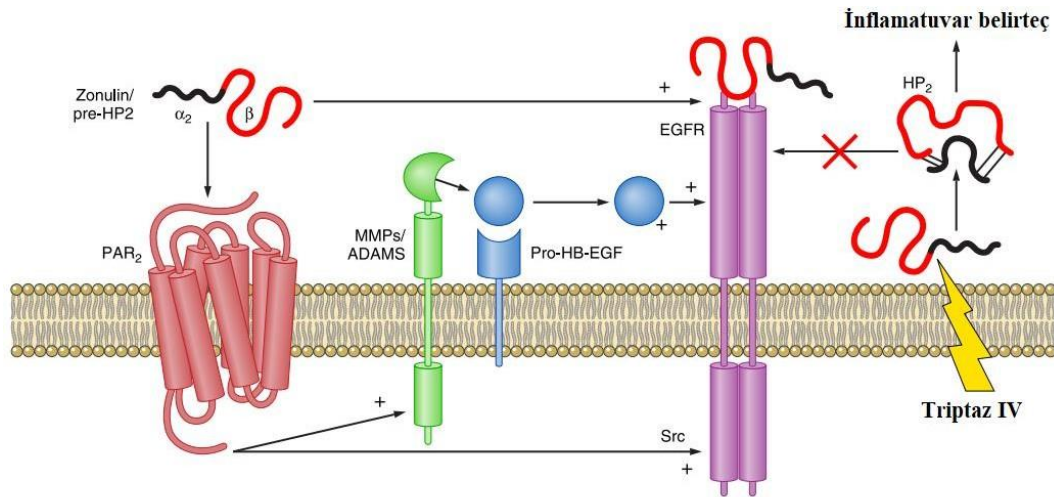
Bağırsak sıkı bağlantılarını parçalayan *Vibrio cholerae* tarafından üretilen zonula oklüdens toksini (ZOT)'nin keşfinden sonra, bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak artıran ökaryotik bir analog olan zonulinin varlığı Fasano ve ark. tarafından ortaya konmuştur. Zonulin, HP-2 öncüsüdür.¹²⁷ Serumda, feçeste ve doku örneklerinde ölçümü yapılabilir.

2.2.4. Zonulin mekanizması

Vibrio cholerae tarafından üretilen ve sıkı bağlantıları geri dönüşümlü olarak parçalayan bir enterotoksin olan ZOT’un keşfi, bağırsak epitelindeki fizyolojik ve patolojik mekanizmaları anlamayı kolaylaştırmıştır. ZOT etkisi, aktin

mikrofilamentlerinin protein kinaz C'ye (PKC) bağlı polimerizasyonuna ve ardından sıkı bağlantı proteinlerinin ayrışmasına yol açan bir dizi hücre içi olaylara aracılık eder. Yapılan immünofloresan çalışmalarla, ZOT'un bağlayıcı etkisinin jejunum ve distal ileumda saptanabilir olduğu, kolonda olmadığı ve villöz kript boyunca azaldığı gösterilmiştir. Bu bağlanmanın anatomik dağılımı, villus eksenini boyunca ZOT'un bağırsak geçirgenliği üzerindeki bölgesel etkisi ile örtüşür. Bu gözlemlere dayanarak, ZOT'un, endojen bir epitelyal sıkı bağlantı düzenleyicisini taklit ettiği düşünülmüş ve daha sonra bu düzenleyiciye zonulin adı verilmiştir.⁷

Zonulin, hemoglobin ile stabil bir kompleks oluşturarak hemoglobine bağlı oksidatif doku hasarını önleyen HP-2'nin öncüsüdür. Tek zincir halindedir ve α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşur. Doğrudan veya proteazla aktive olan reseptör tip 2 (PAR₂) transaktivasyonu ile dolaylı olarak epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR) aktive edebilir ve EGFR üzerinden TEER ve bağırsak geçirgenliğini düzenler. Zonulin triptaz IV gibi proteolitik enzimlerle α ve β subunitlerine ayrışıp çift zincirli hale gelince EGFR'ye bağlanma yeteneği ortadan kalkar, inflamatuvar bir belirteç haline gelir (Şekil-2.2).^{7,128}



Şekil 2.2. Zonulin mekanizması⁷ (Yazar tarafından Türkçeleştirilmiştir.)

Zonulin sisteminin fizyolojik rolü henüz belirlenememiştir, ancak makromoleküllerin ve lökositlerin kan dolaşımı ile bağırsak lümeni arasında hareketinden sorumlu olan sıkı bağlantı modülasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlevlerde yer alıyor gibi görünmektedir.⁷ Mekanizması net bilinmemekle birlikte başka bir potansiyel fizyolojik rolü, proksimal bağırsakta mikroorganizma kolonizasyonuna karşı korumadır. Proksimal ince bağırsakta enterik mikroorganizmaların varlığı, muhtemelen konağın primer bağışıklığının bir parçası olarak zonulinin lümen içine salgılanmasına neden olur. Zonulin salgılanmasına ikincil sıkı bağlantıların açılmasından sonra, hidrostatik basıncın etkisiyle bağırsak lümenine su salgılanır ve bakteriler lümeden süpürülür.¹²⁹

Zonulinin patolojik salınımına bakacak olursak ince bağırsaktaki aşırı bakteri yükü ve gluten maruziyeti iki güçlü tetikleyici olarak sayılabilir. Enterik enfeksiyonlar intestinal zonulin salınımını uyarır. ZO-1 proteininin sıkı bağlantı protein kompleksinden ayrılması, bağırsak bariyerinin bozulmasına neden olarak çeşitli alerjik, otoimmün ve otoinflamatuar patolojik durumların patogeneğinde yer almaktadır.^{7,8}

Zonulinin bir dizi immün aracılı hastalıkla ilişkisi ortaya konduktan sonra, serum seviyelerini çeşitli inflamatuvar hastalıklarda bağırsak bariyeri bütünlüğünün bir belirteci olarak kullanmak için kantitatif bir sandviç ELISA metodu geliştirilmiştir.¹²⁸ Ayrıca, zonulini kodlayan 16. kromozom üzerinde bulunan HP-2 gen alelinin iki kopya halinde taşınmasının, daha yüksek inflamatuvar hastalık geliştirme riski ile ilişkili olduğu ve artan morbidite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bakımdan zonulin genotip analizi için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (rt-PCR) metodu geliştirilmiştir.⁸ Ayrıca, Sheen ve ark. atopik dermatitli hastaların punch biyopsi materyallerinde epidermisteki zonulin ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak da ölçmüştür.¹³⁰

2.2.5. Zonulin ilişkili hastalıklar

Birçok inflamatuvar hastalığın bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Aşırı geçirgen bağırsak nedeniyle paraselüler yolla lümeden bağırsak submukozasına geçen ve gastrointestinal immün sistemi uyaran antijenler genetik

olarak yatkın doku ve organlarda moleküler taklit ile immün yanıtı tetikler. Bu hastalıklarda serum zonulin seviyesi biyobelirteç olarak kullanılabilir. ⁷

Çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı çok çeşitli belirtileri olan, farklı doku ve organları etkileyen immün aracılı kronik bir enteropatidir. Buğday gluteninin gliadin fraksiyonu ve arpa ve çavdardaki prolamin proteinleri tarafından genetik olarak duyarlı bireyde tetiklenir. İnce bağırsak epitelinde inflamasyon söz konusudur ve bu inflamasyon glutensiz diyetle cevap verir, villüs yapısı normalleşir. En önemli belirleyicisi, kişinin HLA durumudur ve HLA-DQ2, DQ8 aleli taşıyan bireyler için artmış risk bulunmaktadır. Gliadinin insan kemokin reseptörü tip 3'e (CXCR3) bağlanması ile salınımı tetiklenen zonulin sıkı bağlantıları gevşetir. Böylelikle gliadin paraselüler yolla lümeninden submukozaya geçer. Submukozada enterositlerden IL-8 salınımını tetikler ve nötrofillerin bölgeye göçü gerçekleşir. Daha sonra salgılanan TNF- α , IFN- γ gibi inflamatuvar sitokinler ile bağırsak geçirgenliği daha da artar. ^{7,131} Ayrıca çölyak hastalarında zonulin, okludin ve diğer sıkı bağlantı proteinlerine karşı IgA ve/veya IgG tipinde antikorlar gelişebildiğinden intestinal geçirgenliğin tayini için serum zonulinin tekrarlayan ölçümleri yapılmalıdır. ¹³²

Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet insülin salgılayan pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda olur. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. DQ2 ve DQ8 gibi HLA alelleri, Beyaz ırkta genetik yatkınlığın %40'ından sorumludur; buna rağmen uygun HLA alellere sahip bireylerin çoğunluğunda tip 1 diyabet görülmez. Bu, artmış bağırsak geçirgenliğinin Tip 1 diyabet başlangıcından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. ⁷ Zonulin salınımının en bilinen tetikleyicilerinden olan gliadinin erken yaşta alınmaya başlaması insanlarda pankreas adacık hücresi otoimmünitesi riskini arttırmaktadır. ¹³³ Laboratuvarında üretilen diyabete yatkın (BBDP) sıçanlarda bağırsak geçirgenliğinin artışı 1. ayda tip 1 diyabeti tetiklemekte ve aynı sıçan modelinde zonulin inhibitörleriyle de otoimmünite azalmaktadır. ^{134,135} Sapone ve ark. yaptığı çalışmada tip 1 diyabetli hastalarda serum zonulin seviyesi, 1. derece akrabalarına ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve serum zonulin seviyelerinin yaş, cinsiyet, tanı yaşı,

hastalık süresi, günlük insülin dozu, HbA1c ve serum glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.¹³⁶

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH)

Artan bağırsak geçirgenliğinin hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit patogeneğinde çok önemli bir rol oynadığı, paraselüler madde geçiş kitleri kullanılarak gösterilmiştir.^{137,138} Arrieta ve ark. ince bağırsak geçirgenliğindeki artışlar ile kolit gelişimi arasındaki ilişkiyi belirlemek için IL-10 genine sahip olmayan ve yaşamının 12. haftasında kolit geliştiren IL-10-/- fareleri kullanarak zonulin inhibitörü kullanımı ile kolit şiddetinde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir.¹³⁹ İBH hastalarında serum zonulin konsantrasyonu, sağlıklı kontrol grubuna daha yüksektir. Crohn hastaları ile ülseratif kolitli hastalar arasında serum zonulin konsantrasyonu açısından fark gözlenmemiştir.¹⁴⁰

Obezite

Obezitenin kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyet içeriğinden kaynaklanan bağırsak mikrobiyotasında toplam bakteri yükünün artışının, artan zonulin seviyelerine neden olabileceği ve lipopolisakarit (LPS) gibi endotoksinlerin paraselüler geçişle intestinal submukozal immün sistemden TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salgılanarak sistemik inflamasyonu tetikleyebileceği fikri öne sürülmüştür. Plazma zonulin seviyesi vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi ile ilişkili bulunmuştur.¹⁴¹

Polikistik over sendromu (PKOS)

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda yüksek androjen seviyelerinin görüldüğü bir endokrinopatidir. Hem genetik yapı hem de çevresel faktörlerin PKOS gelişimine katkıda bulunduğu bildirilmiştir. PKOS'lu kadınların çoğunda aşırı kilo ve insülin direnci problemi vardır. PKOS'un vücutta kronik bir inflamasyon durumu oluşturduğu düşünülmektedir. Bozulmuş bağırsak mikrobiyotası ve zonulin sebebiyle değişen bağırsak geçirgenliği patogeneşte rol oynar. PKOS hastalarında sağlıklı popülasyona göre serum zonulin seviyesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ve artan zonulin seviyesi hastalık şiddeti ve insülin direnciyle de ilişkilidir.¹⁴²

Astım

Astımlı hastalarda yapılan laktuloz ve mannitol dual şeker testinde hastaların bağırsak geçirgenliği yaş ve cinsiyet bakımından eş sağlıklı popülasyona göre belirgin yüksek bulunmuştur.¹⁴³ Bağırsak bariyeri disfonksiyonu, alerjik astımın patogenezinde katkıda bulunur ve zonulin hastalık şiddetinin prognostik belirteçidir.¹⁴⁴

Akut akciğer hasarı (ALI)

Zonulin, bağırsak epitelinde olduğu gibi alveoler epitelde de geçirgenliği düzenlemektedir. Zonulin hem albümin sızıntısını hem de C3 ve C5 kompleman aktivasyonunu artırarak ALI gelişimini kolaylaştırmaktadır.¹⁴⁵

Koroner arter hastalığı (KAH)

Aterosklerotik plaklarda *Enterobacteriaceae*'ya ait bakteriyel 16S ribozomal RNA (rRNA) tespit edilmiştir. Bağırsak bakterilerinin kana nasıl geçtiği bilinmemektedir. KAH hastalarının kanlarında serum zonulin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler zonulin bağımlı bakteriyel translokasyonun, aterosklerotik plak oluşumuna ve KAH'a yol açabileceğini düşündürmektedir.¹⁴⁶

Nörolojik hastalıklar

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler ve artan bağırsak geçirgenliği Alzheimer hastalığının patogenezinde önemli rol oynar. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada Alzheimer hastalığı ve hafif bilişsel disfonksiyonu olan hastaların serum zonulin düzeyleri sağlıklı popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca Alzheimer hastalığı olan bireylerin serum zonulin seviyesi hafif bilişsel disfonksiyonu olanlara göre yüksektir.¹⁴⁷

Esnafoğlu ve ark. sağlıklı kontrol grubuna kıyasla otizm spektrum bozukluğu olan hastalarda serum zonulinin arttığını ve serum zonulin düzeyleri ile çocukluk çağı otizm değerlendirme ölçeği skorları arasındaki pozitif ilişkiyi göstermişlerdir.¹⁴⁸ Otizmliler çocukların %33'ünde, CXCR3 reseptörüne bağlanarak zonulin salınımını tetiklediği gösterilen gliadin peptidine karşı serum IgA antikorları tespit edilmiştir.¹⁴⁹

Kan-beyin bariyeri endotel hücrelerinden oluşur. Zonulin endotelial sıkı bağlantıların da geçirgenliğini düzenlediğinden, zonulinin beyin tümörlerinin

patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmüştür. Özellikle gliomalarda zonulin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.¹⁵⁰

İrritabl bağırsak hastalığı (İBS)

İBS hastalarında bağırsak geçirgenliğinin arttığı bildirilmiştir. Diyare tipindeki hastalarda zonulinin serumda ve PAR₂'yi aktive eden serin proteazların luminal içerikte arttığı gösterilmiştir, ancak kabızlık tipindeki hastalarda benzer bulgular saptanmamıştır.^{151,152}

Çocuklarda multisistem inflamatuvar sendrom (MIS-C)

MIS-C yüksek ateş ve sistemik inflamasyon ile karakterize, enfeksiyondan haftalar veya aylar sonra hastane yatışı gerektiren, çoklu organ özellikle de gastrointestinal sistem tutulumunun görüldüğü, genellikle çocuklarda nadiren de yetişkinlerde ortaya çıkan ciddi bir “yeni tip korona virüs hastalığı (COVID-19)” komplikasyonudur. Üst solunum yollarından 1-2 hafta içerisinde temizlenen yeni tip korona virüs (SARS-CoV-2), bağırsakta haftalarca kalabilir. Bağırsakta uzun süre kalan virüs zonulin salınımını tetikler. Zonulindeki artış sıkı bağlantıların bozulmasına ve mukozal geçirgenliğin artmasına neden olur. Sonuç olarak, kanda tespit edilen viral partiküller oldukça inflamatuvardır ve hiperinflamatuvar fırtınayı tetikler. Zonulin inhibitörü kullanılan hastalarda akut faz reaktanlarının, d-dimer düzeyinin, koroner anevrizmaların ve gastrointestinal semptomların gerilediği, genel durumda belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir.^{153,154}

2.2.6. Tedavide zonulin inhibitörü: Larazotid asetat

Larazotid asetat (LA) diğer adıyla AT-1001, zonulin inhibitörü olarak görev yapan sekiz amino asitten oluşan tek zincirli bir peptittir. Madin-Darby köpek böbrek (MDCK) hücrelerinde yapılan çalışmalarda LA'nın okludin, kludin, ZO-1, aktin ilişkisini güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca LA Caco-2 hücre modelinde paraselüler madde geçişini azaltmıştır.¹⁵⁵ Çölyak hastalığında, Tip 1 diyabette, inflamatuvar bağırsak hastalığında, MIS-C'de tedavide kullanılabilir. Sıklıkla iyi tolere edilir. En bilinen yan etkileri baş ağrısı ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır.^{156,157}

2.3. İNTERLÖKİN-8

2.3.1. Tanım

IL-8 (CXCL8), 99 amino asitlik bir öncü proteinden 20 amino asitlik sinyal peptidin ayrılmasıyla oluşur. Birçok varyant protein vardır. Ancak, baskın varyant 72 amino asitten oluşur. Yapısında dört sisteinin oluşturduğu iki disülfid köprüsü barındırır ve dimer yapıdadır. Plazma peptidazlarına, ısı gibi denatüre edici işlemlere karşı dirençlidir, ancak disülfid bağları azaldığında hızla etkisiz hale gelir.¹⁵⁸ Monositler, T lenfositler, nötrofiller, vasküler endotelial hücreler, dermal fibroblastlar, keratinositler, hepatositler, kemik iliği, böbrek hücreleri, plasenta, bağırsak epiteli ve insan mide kanseri hücreleri dahil olmak üzere çok çeşitli hücrelerden sentezlenebilir. Üretimi TNF- α , IL-1, canlı bakteri, LPS, oksidanlar gibi inflamatuvar uyarıcıların varlığında gerçekleşir. IL-8, beta-tromboglobulin süper ailesinin bir üyesidir ve yapısal olarak platelet faktörü-4'e (PF4, CXCL4) benzer. C-X-C kemokin ailesinin bir üyesi olan IL-8, nötrofil kemotaktik polipeptidi olarak tanımlanmıştır.^{9,10,159}

2.3.2. İşlev

IL-8, inflamasyon sırasında nötrofillerin bölgeye göçü ve aktivasyonunda anahtar rol oynayan güçlü bir pro-inflamatuvar kemokindir. Nötrofil kemoatraktan olan IL-8, CXCR1 ve CXCR2 olarak adlandırılan iki G-protein-bağlı reseptör acılığıyla aktivite gösterir. Ayrıca, in vitro olarak nötrofillerin yanı sıra T lenfositlere ve bazofillere karşı da kemotaktik aktivite sergiler.^{9,10} CXCR1 ve CXCR2 reseptörleri birçok tümör hücresinden de eksprese edilir. Dolayısıyla IL-8 anjiyogenez, tümör plastisitesi ve tümör metastazlarında da rol oynar.¹⁶⁰

İnflamasyon

IL-8 sentezi IL-1 ve TNF- α tarafından güçlü bir şekilde uyarılır. Sentez ayrıca fitohemaglutininler, konkanavalin A, çift sarmallı RNA, forbol esterler, sodyum urat kristalleri, virüsler, bakteriyel LPS'ler, reaktif oksijen radikalleri (ROS) tarafından da indüklenir.¹⁶¹ Temel görevi monositlerden salınarak nötrofiller için kemoatraktan etki göstermektir. Nötrofiller üzerindeki IL-8 reseptörlerine bağlandıktan sonra artan hücre

içi kalsiyum (Ca^{++}) sayesinde $\beta 2$ integrin aktive olur, fagozom lizozom kompleksi oluşur ve ekzositoz gerçekleşir. Ayrıca Ca^{++} nötrofillerin migrasyonu için de gereklidir.¹⁶² IL-8 ayrıca prostaglandinlerden bağımsız, hiperalejik bir sitokindir.¹⁶³

IL-8 çeşitli kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde yer almaktadır. Psöriazis hastalarının histopatolojisinde görülen Munro'nun mikroapselerinde ve Kogoj'un makroapselerinde IL-8 ile pozitif boyanan nötrofiller saptanmıştır. Kemotaksis, epidermal proliferasyon ve anjiyogeneşte rol oynayan keratinosit ve nötrofillerden salgılanan IL-8'in otokrin ve/veya parakrin etki ile psöriazis patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.^{164,165}

H. pylori ilişkili gastrit olgularında *H. pylori*, gastrik mukozada yüksek ROS üretimine sebep olur. ROS, IL-8 üretimini uyarır ve *H. pylori* aracılı gastrik inflamasyon ve epitelyal hücre hasarını başlar.¹⁶⁶

ALI ve Akut respiratuar stres sendromu (ARDS) hastalarında, IL-8'in aracılık ettiği alveoler nötrofil infiltrasyonu ve anti-IL-8 antikor/IL-8 immün komplekslerin neden olduğu endotelyal hasar patogeneşin temelini oluşturmaktadır. Hastaların serum ve bronkoalveoler sıvısında artan IL-8 seviyeleri mortalite ile ilişkilidir.^{167,168}

Behçet hastalığı etiopatogeneşinde farklı immünolojik anormallikler bildirilmiş ve IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12 gibi Th1 ile ilişkili sitokinlerde artış gösterilmiştir. Behçet hastalığı olan hastaların serumlarından elde edilen nötrofil ve lenfositlerin endotel hücreleri ile yoğun bir etkileşim içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Bunun üzerine, dolaşımdaki antiendotelyal hücre antikorlarının, endotel hücrelerini IL-8 salgılaması yönünde uyardığı ve inflamatuvar infiltratları düzenlediği öne sürülmüştür. Literatürde, artan serum IL-8 seviyelerinin Behçet hastalığında C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızından (ESR) daha güvenilir aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Durmazlar ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, IL-8'in hastalık aktivite indeksi ve hastalık klinik belirtilerinin sayısı ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur.¹⁷² Ayrıca vasküler tutulumu olan hastaların vasküler tutulumu olmayan aktif hastalara göre IL-8 seviyeleri belirgin şekilde yüksektir ve bu durum hastalık aktif döneminde 4 kat artan IL-8'in kaynağının büyük oranda endotel olduğunu göstermekte ve vücudun herhangi bir bölgesinde endotel hasarına işaret etmektedir.¹⁷¹ IL-1 β , IL-8, TNF- α , IL-6 gibi

sitokinler hastaların tükürüğünde de artmış olarak bulunmuş ve oral inflamasyondan sorumlu olduğu belirtilmiştir.¹⁷³ Bunun yanında Itoh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serumda ELISA ile IL-8 ölçümlerinde Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı ve hatta ölçümlerin eşik değerinin altında kaldığı belirtilmiştir. Bunun sebebi olarak IL-8'in hızlıca eritrositlere bağlanması ve karaciğere giderek denatüre olması gösterilmiştir. Serumdan izole edilen mononükleer hücrelerdeki IL-8 seviyesinin ELISA ile ölçümü ve mononükleer hücrede IL-8 mitokondriyal RNA'ların (mRNA) northern blot yöntemi ile ölçümünde hasta ve kontrol grubu arasında belirgin fark bulunmuştur. Behçet hastalığı mukokutanöz lezyonlarında yapılan immünohistokimyasal ölçümler ise insan poliklonal IL-8 antikorlarının mononükleer hücrelerin yanında keratinositler, endotel hücreleri ve fibroblastlardan da yoğun olarak eksprese edildiğini göstermiştir.¹⁷⁴ IL-8'in reseptörleri olan CXCR-1/CXCR-2 polimorfizmlerinin ve ekspresyon düzeylerinin hastalık gelişim riskinde belirleyici olduğu da bilinmektedir.^{175,176} Sonuç olarak, IL-8'in artmış üretimi nötrofil infiltrasyonu ve çeşitli mukokutanöz lezyonların gelişiminde büyük rol oynamaktadır.

RAS, keratinize olmayan oral mukozanın ağrılı ülserasyonlar ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. RAS'lı hastaların serum Ig'lerinde, dolaşımdaki immün komplekslerde, T lenfosit alt gruplarında ve NK hücre aktivitesinde değişiklikler olduğu, immünohistokimyasal çalışmalar ile de preülseratif dönemde CD4+ lenfositlerin ve ülseratif dönemde CD8+ lenfositlerin baskın olduğu gösterilmiştir. Sun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastalar RAS, travmatik ülser ve sağlıklı kontrol olarak üç gruba ayrılmış, hastaların serum IL-6 ve IL-8 ölçümleri yapılmış ve RAS hastalarının aynı zamanda levamizol tedavisi sonrasında ölçümleri yapılmıştır. Serum IL-8 seviyesi hastaların %60'ında, serum IL-6 seviyesi hastaların %25'inde yüksek bulunmuş ve bu hastalarda her iki sitokin serum seviyesi tedavi ile belirgin olarak düşmüştür.^{11,12}

Granülomatozis polianjitis (GPA), kuzey Avrupalılarda en yüksek prevalansa sahip, nadir görülen bir otoimmün hastalıktır. GPA klinik olarak üst solunum yolu semptomları, böbrek tutulumu, serin proteaz ve proteinaz-3'e karşı dolaşan anti-nötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) varlığı ile karakterizedir. ANCA ile aktive olmuş nötrofiller patogeneizde önemli yer alır. GPA hastalarının serumlarındaki aktive

nötrofillerden elde edilen ekstraselüler veziküller ile insan umbilikal ven endotelial hücreleri (HUVEC) inoküle edilmiş ve sitokin yanıtları ölçülmüştür. IL-8, IL-33 ve anjiopoyetin seviyelerinde belirgin yükseklik görülmüştür.¹⁷⁷

IgA vaskülit (IgAV), damar duvarlarında IgA birikimi ile karakterize bir lökositoklastik vaskülitir. Sıklıkla pediatrik popülasyonda görülmekle birlikte erişkinleri de etkileyebilir. Yüksek serum IgA konsantrasyonları, yüksek nötrofil seviyesi patogenezin temelini oluşturur. Yüksek IL-6 ve serum amiloid A proteini (SAA) bulunan ortamda IgA endotel hücrelerine bağlanır ve IL-8'in üretimini teşvik eder. Ayrıca, SAA TLR-2 yoluyla parakrin etki ile IL-8'i indükleyerek sinerjistik etki oluşturur¹⁷⁸. Ayrıca eritema elevatum diutinumda IL-8'in hasarlı endotelden salgılanarak bölgeye nötrofil göçünden ve perivasküler alandan başlayan, dermis boyunca uzanan fibrozis gelişiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹⁷⁹

Anjiyogenez ve Tümörögenez

Anjiyogenez, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve IL-8 gibi çeşitli anjiyojenik faktörlerin aracılık ettiği hücre dışı matriksin parçalanması, endotel hücre çoğalması ve göçü, vasküler tüp oluşumunu içeren çok aşamalı bir süreçtir. IL-8'in otokrin ve parakrin fonksiyonunun anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastazda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Tümör anjiyogenezi, tümör hücresinin kendisinden ve tümör mikroçevresinden etkilenen anjiyojenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki denge tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. Hücre dışı matriksin parçalanması endotelial hücre göçü ve organizasyonu için elzemdir.¹⁶⁰ Malign melanom hücrelerinde kollajenaz IV aktivasyonunu uyaran IL-8, tümör anjiyogenezini ve metastazı artırmaktadır.¹⁸⁰ HUVEC ve insan dermal mikrovasküler endotelial hücrelerinde (HMEC) CXCR1, CXCR2 ekspresyonu ve IL-8 aktivitesi ölçülmüştür. Ölçüm sonucunda IL-8'in konsantrasyona bağlı bir şekilde endotelial hücre proliferasyonunu ve vasküler tüp organizasyonunu uyardığı gözlemlenmiştir.¹⁶⁰ Serum ve peritümöral IL-8 artışı, fare kolorektal kanser modellerinde peritümöral vaskülariteyi artırarak tümör büyümesini belirgin artırmıştır.¹⁸¹

IL-8 nörotensin (NTS) aracılığıyla kanser hücrelerinin mezenkimal bir fenotipe dönüşümünü başlatmakta, dolayısıyla hücrelerin migrasyonunu ve invazyonunu artırmakta, metastazı tetiklemektedir. Bu etkinin CXCR1 ve CXCR2 antagonistleriyle geri döndürülebilir olduğu düşünülmektedir.¹⁸² Aynı zamanda tümör mikroçevresine sitotoksik T hücrelerinin anti-tümöral aktivitesini engelleyen tümör ilişkili makrofaj (TAM) ve myeloid kökenli supresör hücrelerin (MDSC) toplanmasını sağlayarak tümöral mikroçevrede immüsupresyon yaratmaktadır.¹⁸³

IL-8 bahsi geçen mekanizmalarla melanom, prostat, kolon, pankreas, meme ve akciğer dahil olmak üzere çok sayıda kanser türünün patogeneğinde rol oynamaktadır. Artmış IL-8 seviyelerinin, birçok kanserde kötü prognoz ve tedavilere direnç gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸⁴

2.3.3. Anti IL-8 tedavi

HuMax-IL8 (BMS-986253, HuMab-10F8) tümöral progresyonu destekleyen, pro-inflamatuvar bir kemokin olan IL-8'i inhibe eden, tamamen insan kaynaklı monoklonal yeni bir antikordur. Çalışmalar, yüksek serum IL-8 seviyelerinin birçok malign tümörde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ve kronik inflamatuvar hastalıkların aktivitesinden sorumlu olduğunu göstermiştir. Prelinik çalışmalarla, IL-8 blokajının tümör hücrelerindeki mezenkimal özellikleri azaltabileceği, tedaviye daha az dirençli hale getirebileceği ve kronik inflamatuvar hastalıklarda da yeni tedavi seçenekleri arasında yer alabileceği ortaya konmuştur.¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ Bilusic ve ark.'nın metastatik veya cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan solid kanserli hastalarda yaptığı çalışmada HuMax-IL8'in tümör boyutunda belirgin azalma görülmesi de progresyonu engellemede başarılı olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda HuMax-IL8 az oranda halsizlik, hipofostatemi ve aşırı uyku haline neden olabilen, genellikle iyi tolere edilen bir tedavidir.¹⁸⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.BİREYLER

Çalışmamızın örneklemini Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı erişkin hasta polikliniğine 1 Kasım 2021-1 Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran hastalar oluşturmaktadır. RAS hasta grubu ikiye ayrılarak 1. hasta grubu RAS tanısı olan ve ilk 3 gün içerisinde aktif aftöz ülseri olan 25 hasta, 2. hasta grubu RAS tanısı olan, ancak dermatolojik muayenede ağızda aftöz stomatiti düşündürecek herhangi bir lezyonu ve yakınması bulunmayan 25 hasta olarak planlanmıştır. Kontrol grubuna ise kendisinde ve 1. ve/veya 2. derece yakınlarında RAS tanısı olmayan, immünespresif ve/veya immünmodulatör ilaç kullanımı olmayan 18 yaş üstü 25 sağlıklı bireyin dahil edilmesi planlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1) Dermatolojik muayene ve/veya klinik öykü ile tanı alan,
- 2) En az 3 yıldır devam eden şikayetleri olan,
- 3) Yılda en az 3 atak yaşayan idiopatik RAS hastaları çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri:

- 1) Oral aftın yanında kronik inflamatuvar hastalığı düşündürecek genital aft, üveit, eritema nodozum, tedaviye dirençli papülopüstüler lezyon, tekrarlayan sulu-kanlı ishal, karın ağrısı, ateş şikayetleri olan,
- 2) Tanı konmuş kronik inflamatuvar hastalığı olan,
- 3) İmmünmodülatuar ve/veya immünespresif tedavi alan RAS hastaları çalışma dışı bırakılmıştır.

Dermatolojik muayene sırasında hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım durumu, sistemik hastalık öyküsü, kullandığı ilaçlar, Behçet hastalığı/çölyak hastalığı/inflamatuvar bağırsak hastalığı semptom sorgulamaları, anne sütü alımı ve doğum şekli öyküsü, hastalık aktivitesi, aktif aft var ise tipi ve sayısı, RAS başlangıç yaşı, ailede 1. ve/veya 2. derece akrabalarda RAS varlığı, ailede 1. ve/veya 2. derece akrabalarda otoimmün ve otoinflamatuvar hastalık varlığı, laboratuvar tetkik sonuçları hasta değerlendirme formuna not edildi. Ayrıca birkaç günde iyileşen ve yılda az

sayıda aft çıkaran hastalar tip A, her ay en az 1 atak yaşıayan ve aftöz ülserleri 3-10 gün içerisinde iyileşen hastalar tip B, hayatının her döneminde ağrılı oral aftı olan hastalar ise tip C grubuna dahil edildi ve hasta değerlendirme formuna kaydedildi.

3.2. ANALİZ

Hastaların poliklinik başvuruları sırasında uygun dermatolojik muayeneleri yapıldı ve RAS hastalarında rutin başvuru sırasında istenen tam kan tetkiki, serum B12 vitamini, folat ve ferritin laboratuvar tetkikleri istendi. Hastaların kan verme işlemi sırasında çalışmamız için serum zonulin ve IL-8 seviyeleri ölçülmek üzere ekstra 2 sarı kapaklı jelli tüpe kan alındı. Aynı şekilde kontrol grubundan da tam kan tetkiki, serum B12 vitamini, folat ve ferritin laboratuvar tetkikleri istendi ve bunların yanı sıra serum zonulin ve IL-8 ölçümü için ekstra sarı kapaklı jelli tüpe kan alındı. Normal değerler Hb için kadın >12 gr/dl, erkek >13 gr/dl, serum ferritini için kadın >9 µg/l, erkek >18 µg/l, vitamin B12 için kadın ve erkek >200 ng/l, folat için kadın ve erkek >3 µg/l olarak kabul edildi.

Kullanılan malzeme ve cihazlar

1. Sarı kapaklı jelli tüp
2. Ependorf tüpü
3. Elabscience marka insan zonulin ELISA kiti, 96 yuvacıklı (mikro ELISA tablası, referans standart, konsantre biyotinlenmiş antikor (Ab), konsantre Avidin-Horse Radish peroksidaz (HRP) konjugatı, dilüent, konsantre yıkama solüsyonu, substrat reaktifi, stop solüsyonu)

Ölçüm aralığı: 0.78-50 ng/mL

Duyarlılık: 0.47 ng/mL

4. Elabscience marka insan IL-8 ELISA kiti, 96 yuvacıklı (mikro ELISA tablası, referans standart, konsantre biyotinlenmiş antikor (Ab), konsantre Avidin-HRP konjugatı, dilüent, konsantre yıkama solüsyonu, substrat reaktifi, stop solüsyonu)

Ölçüm aralığı: 7.81-500 pg/mL

Duyarlılık: 4.69 pg/mL

5. Soğuk santrifüj cihazı
6. Otomatik yıkama cihazı
7. Spektrofotometre okuyucu
8. -80 °C buzdolabı

Sarı kapaklı tüpe alınan ekstra kan örnekleri 45-60 dk oda sıcaklığında koagülasyona bırakıldıktan sonra 4000/dk devirde 10 dk süreyle soğuk santrifüj edildi. Santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri Ependorf tüplerine ayrılarak -80 °C buzdolabında analize kadar saklandı. Ependorf tüpleri analizden 1 gün önce -80 derece buzdolabından +4 derece buzdolabına aktarılarak serumların çözülmesi sağlandı ve ELISA ölçümü tüm numuneler için eş zamanlı olarak yapıldı. Serumda zonulin 1/3 dilüsyon ile ve IL-8 dilüye edilmeden sandviç ELISA yöntemi kullanılarak analiz edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzdelere olarak, sayısal değişkenler ise ortalama \pm standart sapma (ss) ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal değişkenlerin analizinde ise parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Independent Samples t” testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise “One-Way ANOVA” testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Mann-Whitney U” testi, ikiden fazla grup karşılaştırmaları ise “Kruskal-Wallis H” testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumlarda “Chi Square” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s Exact Test” istatistiği kullanıldı. İki sayısal veri arasındaki korelasyon analizi normal dağılım uygunluğuna göre “Pearson” veya “Spearman” testi ile incelendi. Bağımlı grupların ikili karşılaştırılmalarında “Paired Samples Statistics” veya “Wilcoxon” testleri kullanıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek, p değeri 0.05’ten kk ise testler anlamlı kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL İZNI

“Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Zonulin Seviyesinin Serum IL-8 düzeyi ile karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 2021/10-50 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız THD-2021-19544 proje koduyla Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

4. BULGULAR

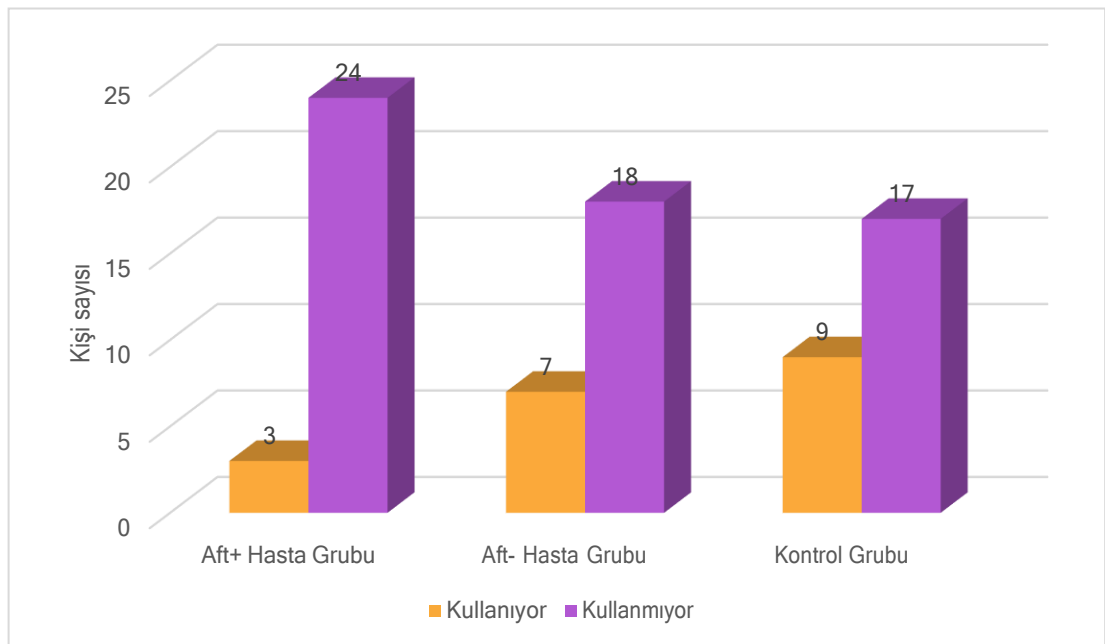
4.1.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza 1 Kasım 2021-1 Şubat 2022 döneminde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı erişkin polikliniklerinde RAS tanısı alan ve takip edilen 52 hasta dahil edildi. Hastaların 27'sinin (%51.9) aktif aftı varken, 25'inin (% 48.1) aktif aftı bulunmamaktaydı. Aktif aftı olan hasta grubundaki 27 hastanın 21'i (%77.8) kadın, 6'sı (%22.2) erkek ve aktif aftı olmayan hasta grubundaki 25 hastanın 21'i (%84) kadın, 4'ü (%16) erkekti. Aktif aftı olan hasta grubunun yaş ortalaması 36 ± 11.8 (yıl) (aralık: 21-63) ve ortanca değeri 37 (yıl), aktif aftı olmayan hasta grubunun yaş ortalaması 36 ± 13.2 (yıl) (aralık: 19-61) ve ortanca değeri 33 (yıl) idi. Kontrol grubu 20 (%76.9) kadın, 6 (%23.1) erkek olmak üzere toplam 26 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Kişilerin ortalama yaşı 33.4 ± 9.4 (yıl) (aralık: 20-56) ve ortanca değeri 32 (yıl) idi. RAS'lı iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0.798$, $p=0.792$). Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

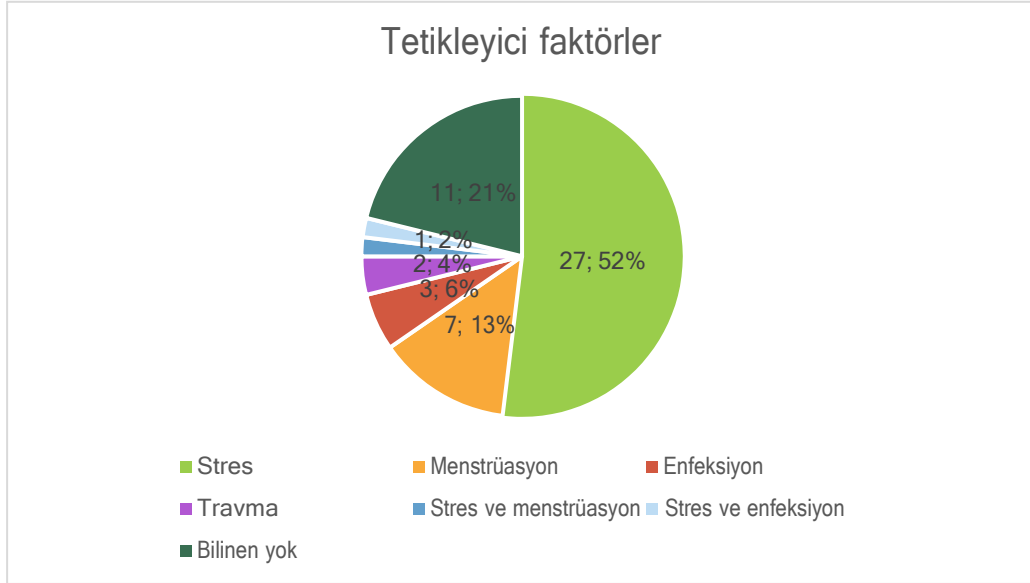
| | Yaş ortanca değeri ortalama \pm ss (min.-max.) | Cinsiyet (n) | |
|--------------------------|--|-----------------|-------|
| | | Kadın | Erkek |
| Aft + hasta grubu | 37 36 ± 11.8 (aralık: 21-63) | 21 | 6 |
| Aft - hasta grubu | 33 36 ± 13.2 (aralık: 19-61) | 21 | 4 |
| Kontrol grubu | 32 33.4 ± 9.4 (aralık: 20-56) | 20 | 6 |
| P | 0.798 | 0.792 | |

Aktif aftı olan hasta grubunda 3 kişi (%11.1), aktif aftı olmayan hasta grubunda 7 kişi (%28), kontrol grubunda 9 kişi (%34.6) sigara kullanmaktaydı. Gruplar arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.120$). Sigara kullanım miktarı ortalaması aktif aftı olan grupta 10 ± 7 paket/yıl, aktif aftı olmayan grupta 5.7 ± 4.2 (paket/yıl), kontrol grubunda 9.9 ± 6.1 paket/yıl idi. Gruplar arasında sigara kullanım miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p=0.313$). şekil 4.1’de sigara kullanımının gruplara göre dağılımı görülmektedir.



şekil 4.1. Sigara kullanımının gruplara göre dağılımı

Çalışmamızdaki 52 hastanın 41’i (%78.8) RAS’ın en az bir tetikleyici faktör ile alevlendiğini belirtti. Yirmi yedi hasta (%51.9) stresi, 7 hasta (%13.5) menstrasyonu, 3 hasta (%5.8) enfeksiyonu, 2 hasta (%3.8) travmayı, 1 hasta (%1.9) hem stres hem menstrasyonu, 1 hasta da (%1.9) hem stres hem enfeksiyonu tetikleyici faktör olarak belirtti. şekil 4.2’de hastaların belirttikleri RAS tetikleyicileri görülmektedir.



Şekil 4.2. Hastaların belirttikleri tetikleyici faktörler

Hasta grubunda toplam hastalık süresi ortanca değeri 15 yıl ve ortalaması 18.3 ± 11.3 yıldır. Hasta grupları ayrı ayrı incelendiğinde aktif aftı olan grupta ortanca değer 15 yıl ve ortalama 17 ± 9.8 yıl, aktif aftı olmayan grupta ise ortanca değer 19 yıl ve ortalama 19.8 ± 12.7 yıldır. Hastalık başlangıç yaşları incelendiğinde toplam hasta popülasyonu için ortanca değer 15 (yıl) ve ortalama 17.4 ± 10.2 (yıl), aktif aftı olan grupta ortanca değer 16 (yıl) ve ortalama 18.6 ± 11.6 (yıl), aktif aftı olmayan grupta ise ortanca değer 15 (yıl) ve ortalama 16.2 ± 8.4 (yıl) idi. Her iki hasta grubu arasında hastalık süresi ve hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.600$, $p=0.653$).

Yıllık atak sayısı ortanca değerleri tüm hasta popülasyonu, aktif aftı olan grup ve aktif aftı olmayan grup için sırasıyla 7, 10 ve 6 atak/yıl idi. Ortalama değerler ise sırasıyla 9.2 ± 6.7 , 11.1 ± 8.2 , 7.2 ± 3.9 atak/yıl idi. Her iki hasta grubu arasında yıllık atak sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.106$).

Elli iki hastanın klinik özellikleri yıllık atak sayısı ve şiddetine göre sınıflandırıldığında 25'i (%48.1) tip A, 24'ü (%46.2) tip B, 3'ü (%5.8) de tip C idi (Tablo 4.2).

Aktif aftı olan 27 hastanın 19'u (%70.4) tek 1 adet, 8'i (%29.6) 1'den fazla afta sahipti. Hastaların 14'ünde (%51.8) minör aft, 7'sinde (%26) majör aft, 1'inde (%3.7)

herpetiform aft, 5'inde (%18.5) hem minör hem de majör aft bulunmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta grubunda görülen aftların klinik özellikleri

| Özellik | Hasta sayısı n (%) |
|---|-----------------------|
| Yıllık aft atak sayısı ve şiddeti (n=52) | |
| Tip A | 25 (%48.1) |
| Tip B | 24 (%46.2) |
| Tip C | 3 (%5.8) |
| Aft sayısı (n=27) | |
| 1 tane | 19 (%70.4) |
| 1'den fazla | 8 (%29.6) |
| Aft tipi (n=27) | |
| Minör | 14 (%51.8) |
| Majör | 7 (%26) |
| Herpetiform | 1 (%3.7) |
| Minör ve majör | 5 (%18.5) |

Elli iki hastanın 38'inin (%73.1) 1. ve/veya 2. derece akrabalarında RAS bulunmaktaydı. Ebeveynde RAS bulunma durumuna bakıldığında hastaların 5'inin (%9.6) her iki ebeveyninde, 25'inin (%48.1) tek ebeveyninde RAS mevcuttu. Altı hastanın (%11.5) 1. ve/veya 2. derece akrabalarında otoimmün/otoinflamatuvar hastalık bulunmaktaydı. Bu otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar ailevi akdeniz ateşi (FMF), Crohn hastalığı, Behçet hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve Sweet sendromu idi. Kontrol grubumuzdaki bireylerin hiçbirinin 1. ve/veya 2. derece akrabalarında otoinflamatuvar hastalık bulunmuyordu.

Ebeveynde RAS öyküsü ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında tek ebeveyninde RAS olanların hastalık başlangıç yaşı ortanca değeri 12 (yıl) ve ortalaması 13.8 ± 7.4 (yıl) iken ebeveyninde RAS olmayanların hastalık başlangıç yaşı ortanca değeri 19 (yıl) ve ortalaması 21.3 ± 11.6 (yıl) idi ve tek ebeveyninde RAS olanlarda hastalık başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşük

bulunmuştur ($p=0.009$). En az 1 ebeveyninde RAS olan hastaların tamamı ele alındığında ise hastalık başlangıç yaşı ortanca değeri 12 (yıl) ve ortalaması 14.6 ± 8.1 (yıl) idi ve ebeveyninde RAS olmayan hastalara göre hastalık başlangıç yaşı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0.014$). Ancak, tek ebeveyn/her iki ebeveyn, her iki ebeveyn/hiçbir ebeveyn karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.485$, $p=0.492$).

Ebeveynde RAS bulunma durumu ve yıllık atak sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, ebeveyninde RAS olmayanların yıllık atak sayısı ortanca değeri 6 atak/yıl ve ortalaması 7.9 ± 6.1 atak/yıl, tek ebeveyninde RAS olanların yıllık atak sayısı ortanca değeri 10 atak/yıl ve ortalaması 11 ± 7.4 atak/yıl, her iki ebeveyninde de RAS olanların yıllık atak sayısı ortanca değeri 5 atak/yıl ve ortalaması 6.2 ± 2.4 atak/yıl olup her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0.100$, 0.875 , 0.178). Aynı karşılaştırma en az 1 ebeveyninde RAS olan hastalar ve hiçbir ebeveyninde RAS olmayan hastalar arasında yapıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.167$).

Hastaların doğum şekillerine bakıldığında 40 hasta (%76.9) vajinal yolla, 12 hasta (%23.1) ise sezaryen doğum şekliyle dünyaya gelmiş, kontrol grubunda 22 kişi (%84.6) vajinal yolla, 4 kişi (%15.4) sezaryen doğum şekli ile dünyaya gelmişti. Hasta ve kontrol grubu arasında doğum şekilleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.428$). Elli iki hastanın 6'sı (%11.5) 6 aydan daha kısa, 27'si (%51.9) 6-24 ay arasında, 19'u (%36.5) 24 aydan daha fazla anne sütü aldığını belirtti. Anne sütü alım miktarı ortanca değeri 15 ay ve ortalaması 15.2 ± 9 ay idi. Kontrol grubunda 4 kişi (%15.4) 6 aydan daha kısa, 15 kişi (%57.7) 6-24 ay arasında, 7 kişi (%26.9) 24 aydan daha fazla anne sütü aldığını belirtti. Anne sütü alım miktarı ortanca değeri 10.5 ay ve ortalaması 12.8 ± 8.8 ay idi. Gruplar arasında anne sütü alım süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.486$).

Tablo 4.3'te hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri görülmektedir.

Tablo 4.3. Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri

| Hasta | Yaş (Yıl) | Cinsiyet E, erkek K, kadın | Hastalık süresi (Yıl) | Hastalık başlangıç yaşı (Yıl) | Yıllık aft atak sayısı, şiddeti | Aktif aft durumu | Aft sayısı | Aft tipi |
|---------------|--------------|--|-----------------------------|--|---|------------------------|---------------|-------------|
| G.Ö. | 23 | K | 5 | 18 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| A.A. | 38 | K | 10 | 28 | Tip B | Var | 2 | Minör |
| İ.İ. | 42 | K | 5 | 37 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| A.P.İ. | 23 | K | 12 | 11 | Tip A | Var | 1 | Minör |
| G.Y.A. | 42 | K | 35 | 7 | Tip C | Var | 3 | Minör |
| B.İ. | 27 | E | 12 | 15 | Tip C | Var | 3 | Minör/Majör |
| B.Y. | 28 | K | 20 | 8 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| Ö.K. | 23 | E | 20 | 3 | Tip B | Var | 1 | Majör |
| R.A. | 21 | K | 5 | 16 | Tip A | Var | 1 | Majör |
| H.B.Y. | 26 | E | 20 | 6 | Tip B | Var | 4 | Minör/Majör |
| Ö.M. | 35 | E | 10 | 25 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| N.K. | 35 | K | 20 | 15 | Tip B | Var | 1 | Majör |
| Z.E. | 44 | K | 10 | 34 | Tip A | Var | 1 | Minör |
| Z.N. | 48 | K | 25 | 23 | Tip A | Var | 4 | Minör/Majör |
| T.Ö. | 21 | K | 12 | 9 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| M.S. | 58 | K | 40 | 18 | Tip A | Var | 1 | Majör |
| M.Ö. | 46 | K | 15 | 31 | Tip C | Var | 1 | Minör |
| G.E.G. | 37 | K | 25 | 12 | Tip B | Var | 1 | Majör |
| Ş.K. | 25 | K | 6 | 19 | Tip A | Var | 1 | Majör |
| H.M. | 25 | K | 6 | 19 | Tip A | Var | 1 | Minör |
| S.E. | 46 | K | 15 | 31 | Tip B | Var | 4 | Minör |
| M.A.Ç. | 23 | E | 15 | 8 | Tip B | Var | 3 | Minör/Majör |
| K.T.C. | 42 | E | 15 | 27 | Tip A | Var | 3 | Minör/Majör |
| T.E. | 45 | K | 30 | 12 | Tip A | Var | 1 | Herpetiform |
| Z.Ö.Ç. | 39 | K | 30 | 9 | Tip B | Var | 1 | Minör |

| | | | | | | | | |
|---------------|----|---|----|----|-------|-----|---|-------|
| A.K. | 63 | K | 10 | 53 | Tip A | Var | 1 | Majör |
| N.S.Y. | 48 | K | 40 | 8 | Tip B | Var | 1 | Minör |
| N.K.Ç. | 34 | K | 19 | 15 | Tip A | Yok | | |
| M.F.A. | 27 | E | 10 | 17 | Tip A | Yok | | |
| S.Z.T. | 32 | K | 10 | 22 | Tip B | Yok | | |
| Ö.Ö.A. | 41 | K | 30 | 11 | Tip B | Yok | | |
| A.S. | 35 | K | 25 | 10 | Tip A | Yok | | |
| N.E. | 55 | K | 40 | 15 | Tip B | Yok | | |
| L.İ.A. | 60 | K | 40 | 20 | Tip A | Yok | | |
| B.C.T. | 20 | E | 8 | 12 | Tip A | Yok | | |
| F.M. | 57 | K | 50 | 7 | Tip A | Yok | | |
| G.G.B. | 32 | K | 20 | 12 | Tip B | Yok | | |
| T.G. | 33 | K | 10 | 23 | Tip B | Yok | | |
| C.Ö. | 22 | K | 10 | 12 | Tip A | Yok | | |
| R.C. | 61 | K | 20 | 41 | Tip B | Yok | | |
| E.V.Ö. | 28 | E | 20 | 8 | Tip A | Yok | | |
| E.O. | 25 | K | 15 | 10 | Tip A | Yok | | |
| Ö.K. | 39 | K | 25 | 14 | Tip A | Yok | | |
| S.C.K. | 42 | K | 5 | 37 | Tip A | Yok | | |
| A.T. | 24 | K | 7 | 17 | Tip A | Yok | | |
| H.Ç. | 26 | K | 4 | 22 | Tip A | Yok | | |
| Ö.U. | 59 | E | 40 | 19 | Tip B | Yok | | |
| F.E.U. | 19 | K | 10 | 9 | Tip A | Yok | | |
| M.B. | 39 | K | 30 | 9 | Tip B | Yok | | |
| G.B. | 40 | K | 25 | 15 | Tip B | Yok | | |
| M.Ç. | 23 | K | 15 | 8 | Tip A | Yok | | |
| Z.B.Ö. | 26 | K | 7 | 19 | Tip B | Yok | | |

4.2.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN HB VE SERUM FERRİTİN, VİTAMİN B12, FOLAT DEĞERLERİ

Aktif aftı olan grubun Hb ortanca değeri 13.6 gr/dl ve ortalaması 13.7 ± 1.6 gr/dl, aktif aftı olmayan grubun Hb ortanca değeri 13.9 gr/dl ve ortalaması 13.7 ± 1.6 gr/dl, kontrol grubunun ise Hb ortanca değeri 13.6 gr/dl ve ortalaması 13.8 ± 1.3 gr/dl idi. Üç grup arasında Hb ortanca ve ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.959$). Aktif aftı olan 2 hastanın (%7.4), aktif aftı olmayan 3 hastanın (%12), kontrol grubunda ise 3 kişinin (%11.5) Hb'si düşüktü. Üç grubun birbiriyle arasında Hb yeterliliği bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.809$).

Aktif aftı olan grubun serum ferritin ortanca değeri 19.6 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması 27.8 ± 23.3 $\mu\text{g/l}$, aktif aftı olmayan grubun serum ferritin ortanca değeri 25.5 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması 31.4 ± 28.6 $\mu\text{g/l}$, kontrol grubunun ise serum ferritin ortanca değeri 24.6 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması 35.7 ± 38.4 $\mu\text{g/l}$ idi. Ortanca ve ortalama değerler kontrol grubunda aktif aftı olmayan gruptan daha fazla ve aktif aftı olmayan grupta da aktif aftı olan gruptan daha fazla olmasına rağmen birbiriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.939$). Aktif aftı olan grupta 5 hastanın (%18.5), aktif aftı olmayan grupta 6 hastanın (%24), kontrol grubunda ise 5 kişinin (%19.2) serum ferritini düşüktü. Üç grubun birbiriyle arasında serum ferritin yeterliliği bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.870$).

Aktif aftı olan grubun ortalama serum vitamin B12 değeri 211.4 ± 84.6 ng/l, aktif aftı olmayan grubun ortalama serum vitamin B12 değeri 264.5 ± 81.5 ng/l, kontrol grubunun ortalama serum vitamin B12 değeri ise 240.7 ± 101.7 ng/l idi. Üç grubun birbiriyle arasında serum vitamin B12 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.109$). Aktif aftı olan grupta 12 hastanın (%44.4), aktif aftı olmayan grupta 5 hastanın (%20), kontrol grubunda ise 10 kişinin (%38.5) serum vitamin B12'si düşüktü. Üç grubun birbiriyle arasında serum vitamin B12 yeterliliği bakımından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.159$).

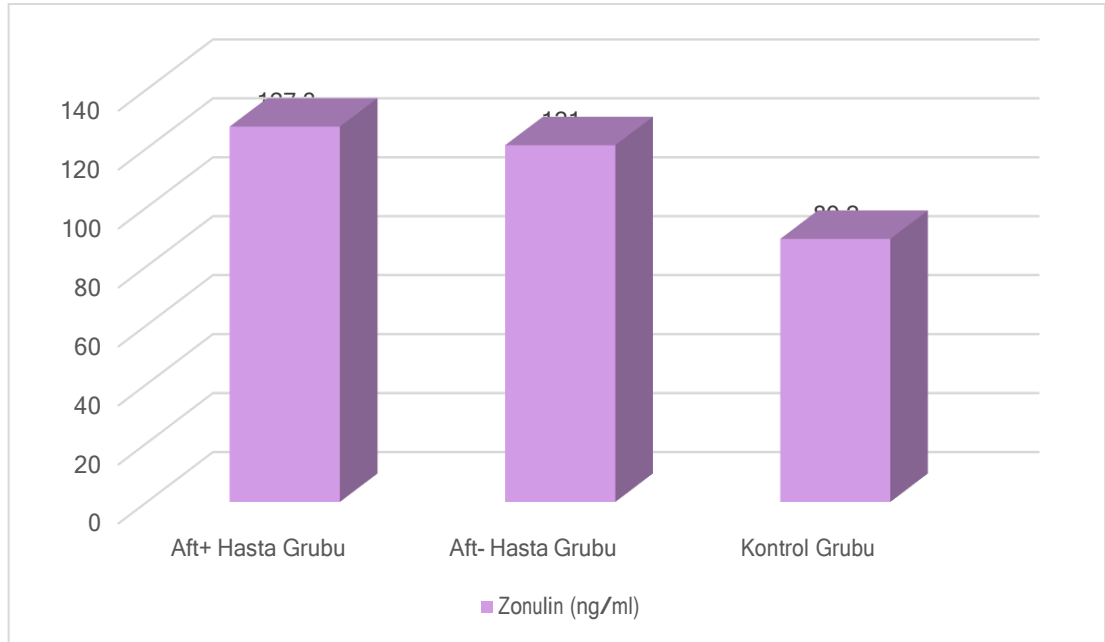
Aktif aftı olan grubun serum folat ortanca değeri 7.4 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması 8 ± 3.1 $\mu\text{g/l}$, aktif aftı olmayan grubun serum folat ortanca değeri 6.7 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması 7.5 ± 3.1 $\mu\text{g/l}$, kontrol grubunun ise serum folat ortanca değeri 8.3 $\mu\text{g/l}$ ve ortalaması $8.8 \pm$

3.3 µg/l idi. Üç grubun birbirleriyle arasında serum folatı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.347$). Her üç grupta da serum folatı düşük olan kişi saptanmamıştır.

4.3.HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SERUM ZONULİN VE IL-8 DEĞERLERİ

Ölçüm aralığı 0.78-50 ng/mL olan ve 1/3 dilüsyon yapılarak çalışılan serumda zonulin ölçümlerinde aktif aftı olan grupta 10 hastada, aktif aftı olmayan grupta 8 hastada, kontrol grubunda da 4 kişide ölçümler referans aralığının üzerinde kalmıştır. Kontrol grubunda 1 hastada referans aralığının altında değer izlenmiştir. OD standart eğriyle karşılaştırılarak serumlardaki zonulin konsantrasyonları hesaplanmıştır.

Aktif aftı olan hasta grubunun ortalama serum zonulin değeri 127.3 ± 61.5 ng/ml, aktif aftı olmayan hasta grubunun ortalama serum zonulin değeri 121 ± 62.9 ng/ml, kontrol grubunun ortalama zonulin değeri ise 89.2 ± 49.5 ng/ml idi. Gruplar arasında serum zonulini açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.046$). Gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında aktif aftı olan grup/kontrol grubu için $p=0.017$, aktif aftı olmayan grup/kontrol grubu için $p=0.049$, aktif aftı olan grup/aktif aftı olmayan grup için $p=0.718$ idi. Dolayısıyla, aktif aftı olan ve olmayan grubun serum zonulini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir, ancak hasta grupları arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Gruplara göre serum zonulin düzeyleri

Serum zonulini ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde toplam popülasyonda kadınların ortalama serum zonulini 125.4 ± 61.5 ng/ml, erkeklerin ortalama serum

zonulini 63.1 ± 58 ng/ml olarak saptanmış ve kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Serum zonulini kadın ve erkeklerde sırasıyla hasta grubunda 137.1 ± 54.9 ng/ml ve 71.4 ± 56.7 ng/ml, kontrol grubunda 100.9 ± 45.7 ng/ml ve 50.3 ± 45.4 ng/ml olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, kadınların ortalama serum zonulini erkeklere göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla $p = 0.002, 0.025$). Tablo 4.4'te serum zonulin ölçümlerinin cinsiyetlere göre incelenmesi görülmektedir.

Tablo 4.4. Serum zonulin ölçümlerinin cinsiyetlere göre incelenmesi

| | Hasta grubu (ng/ml) | Kontrol grubu (ng/ml) |
|----------|------------------------|--------------------------|
| Kadın | 137.1 ± 54.9 | 100.9 ± 45.7 |
| Erkek | 71.4 ± 56.7 | 50.3 ± 45.4 |
| P | 0.002 | 0.025 |

Yaş ve serum zonulini arasındaki ilişkiye bakıldığında tüm popülasyon için istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir ($r_s = -0.028, p = 0.805$).

Sigara kullanım varlığı ve serum zonulini arasındaki ilişki incelendiğinde toplam popülasyondaki sigara içen 19 kişinin serum zonulin ortalaması 94.9 ± 63.5 ng/ml, sigara içmeyen 59 kişinin serum zonulin ortalaması ise 118.3 ± 58.1 ng/ml idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir ($p = 0.141$). Ancak kontrol grubundaki sigara içen 9 kişinin serum zonulin ortalaması 58.5 ± 40.3 ng/ml, sigara içmeyen 17 kişinin serum zonulin ortalaması ise 105.5 ± 47 ng/ml idi ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0.018$).

Yıllık atak sayısı ve serum zonulini arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($r_s = 0.061, p = 0.670$). Yıllık atak sayısı ve atak şiddetine göre tip A, tip B, tip C sınıfına dahil olma durumu ve zonulin arasındaki ilişki incelendiğinde Tip A olan 25 hastanın ortalama serum zonulini 124 ± 57.1 ng/ml, tip B olan 24 hastanın ortalama serum zonulini 121.5 ± 66.5 ng/ml, tip C

olan 3 hastanın serum zonulini ise 149.9 ± 76.2 ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.761$).

Hastalık süresi ve serum zonulini arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($rs=-0.108$, $p=0.444$).

Hastalık başlangıç yaşı ve serum zonulini arasındaki korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($rs=0.141$, $p=0.320$).

Toplam aft sayısı ve serum zonulin arasındaki ilişkiye bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($rs=0.145$, $p=0.470$). Aktif aftı olan grupta yapılan aft tipi ve serum zonulini karşılaştırmasında majör aftı olanların serum zonulin ortalaması 107.5 ± 60.9 ng/ml, majör aftı olmayanların zonulin ortalaması 143.2 ± 59.2 ng/ml idi ve aralarında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.136$).

Çalışmamızda ailesinde RAS olan 38 hastanın ortalama serum zonulini 116.1 ± 59.3 ng/ml ve ailesinde RAS olmayan 14 hastanın ortalama serum zonulini 146.6 ± 64.5 ng/ml olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.114$). Ebeveynde RAS varlığı tek ebeveynde olma, her iki ebeveynde olma ve hiçbir ebeveynde olmama durumuna göre ayrı ayrı incelendiğinde aktif aftı olan grupta hastaların 12'sinin (%44.4) tek ebeveyninde, 2'sinin (%7.4) her iki ebeveyninde RAS bulunurken, 13'ünün (%48.1) hiçbir ebeveyninde RAS bulunmuyordu ve sırasıyla serum zonulin ortalamaları 108 ± 56.2 ng/ml, 75.6 ± 56.2 ng/ml ve 153.1 ± 58.7 ng/ml idi. Aktif aftı olmayan grupta hastaların 13'ünün (%52) tek ebeveyninde, 3'ünün (%12) her iki ebeveyninde RAS bulunurken, 9'unun (%36) hiçbir ebeveyninde RAS bulunmuyordu ve sırasıyla serum zonulin ortalamaları 135.1 ± 59.7 ng/ml, 89.6 ± 34.1 ng/ml ve 111.3 ± 73.7 ng/ml idi. Hasta grubunda sırasıyla her iki ebeveyn/tek ebeveyn, tek ebeveyn/hiçbir ebeveyn, her iki ebeveyn/ hiçbir ebeveyn karşılaştırmalarında zonulin ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir (sırasıyla $p=0.178$, 0.451 , 0.111). En az 1 ebeveynde RAS olan ve hiçbir ebeveyninde RAS olmayan hastaların serum zonulin karşılaştırmalarında ise yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.246$).

Hastaların 1. ve/veya 2. derece akrabalarında otoimmün/otoinflamatuvar hastalık olma durumu serum zonulini ilişkisine bakıldığında aile öyküsü olan 6 hastanın ortalama serum zonulini 144.8 ± 75.7 ng/ml, aile öyküsü olmayan 46 hastanın ortalama serum zonulini 121.6 ± 60.1 ng/ml idi, ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.393$).

Doğum şekli ve serum zonulini ilişkisine bakıldığında, sezaryen doğum şekliyle dünyaya gelen 16 kişinin ortalama serum zonulini 133 ± 48.1 ng/ml iken, vajinal yolla doğan 62 kişinin serum zonulini 107.4 ± 61.9 ng/ml bulunmuş olup sezaryen doğanlarda ortalama zonulin değeri daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0.128$).

Anne sütü alım süresi 6 aydan daha kısa olan 10 kişinin ortalama serum zonulini 117.9 ± 84.6 ng/ml, 6-24 ay arasında olan 42 kişinin ortalama serum zonulini 116.4 ± 53.5 ng/ml, 24 aydan fazla olan 26 kişinin ortalama serum zonulini 104.4 ± 60.7 ng/ml bulunmuş olup aralarında istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir (sırasıyla $p=0.959$, $p=0.596$, $p=0.395$).

Tüm grupta vajinal yolla doğan ve 6 aydan fazla anne sütü alan kişilerin, sezaryen doğan ve 6 aydan daha kısa anne sütü alan kişiler ile serum zonulin karşılaştırmasında ilk grubun serum zonulin ortalaması 101.7 ± 58.8 ng/ml, ikinci grubun ise 154.5 ± 56.6 ng/ml olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.045$). Kontrol grubunda ise ilk grubun serum zonulin ortalaması 87.1 ± 45.1 ng/ml, ikinci grubun ise 150.7 ± 43.1 ng/ml idi ve yine iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak bulunmuştur ($p=0.041$). Ancak bu anlamlı fark hasta grubu için elde edilememiştir ($p=0.493$).

Serumda IL-8 ortalamaları aktif aftı olan grupta, aktif aftı olmayan grupta ve kontrol grubunda sırasıyla 3.7 ± 2.1 pg/ml, 3.5 ± 2.2 pg/ml, 5.6 ± 2.7 pg/ml idi ve hem ortalama hem de bireysel sonuçlar hasta grubundan 2, kontrol grubundan 3 kişi hariç ölçüm aralığı dışında kalmıştır. Bu sebeple çalışmanın güvenilirliği açısından IL-8 ölçümleri anlamlı kabul edilmemiş ve istatistiksel analize dahil edilmemiştir.

Tablo 4.5'te hasta ve kontrol gruplarının serum zonulin ve IL-8 değerleri görülmektedir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarının serum zonulin ve IL-8 değerleri

| Hasta | Aft+/Aft-/Kontrol | Zonulin (ng/ml) | IL-8 (pg/ml) |
|---------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------|
| G.Ö. | Aft+ | 238.1 | 4.4 |
| A.A. | Aft+ | 70.3 | 5.1 |
| İ.İ. | Aft+ | 137.2 | 0.9 |
| A.P.İ. | Aft+ | 153.4 | 1.3 |
| G.Y.A. | Aft+ | 185.8 | 4.1 |
| B.İ. | Aft+ | 62.4 | 3.2 |
| B.Y. | Aft+ | 211.8 | 2.5 |
| Ö.K. | Aft+ | 124.1 | 2.5 |
| R.A. | Aft+ | 41.1 | 1.6 |
| H.B.Y. | Aft+ | 53.1 | 2.5 |
| Ö.M. | Aft+ | 31.5 | 0.9 |
| N.K. | Aft+ | 175 | 6.9 |
| Z.E. | Aft+ | 119.7 | 6.4 |
| Z.N. | Aft+ | 130 | 3.4 |
| T.Ö. | Aft+ | 138.9 | 1.7 |
| M.S. | Aft+ | 187.7 | 3.3 |
| M.Ö. | Aft+ | 201.4 | 6.2 |
| G.E.G. | Aft+ | 61 | 6.2 |
| Ş.K. | Aft+ | 189.6 | 2.8 |
| H.M. | Aft+ | 168.2 | 1.9 |
| S.E. | Aft+ | 204.9 | 6 |
| M.A.Ç. | Aft+ | 11.5 | 5.1 |
| K.T.C. | Aft+ | 146.1 | 9.1 |
| T.E. | Aft+ | 81.8 | 3.7 |
| Z.Ö.Ç. | Aft+ | 93.1 | 1 |
| A.K. | Aft+ | 108.2 | 4.4 |
| N.S.Y. | Aft+ | 112 | 3 |

| | | | |
|---------------|---------|-------|------|
| N.K.Ç. | Aft- | 257.7 | 4 |
| M.F.A. | Aft- | 7.8 | 3.9 |
| S.Z.T. | Aft- | 168.6 | 0.8 |
| Ö.Ö.A. | Aft- | 87 | 2.1 |
| A.S. | Aft- | 133.7 | 1.8 |
| N.E. | Aft- | 153.1 | 2.9 |
| L.İ.A. | Aft- | 183.4 | 1.3 |
| B.C.T. | Aft- | 164.6 | 2.3 |
| F.M. | Aft- | 125 | 2 |
| G.G.B. | Aft- | 135.4 | 2.3 |
| T.G. | Aft- | 252.3 | 3.3 |
| C.Ö. | Aft- | 27.7 | 3.3 |
| R.C. | Aft- | 51.1 | 1.4 |
| E.V.Ö. | Aft- | 81.5 | 3.2 |
| E.O. | Aft- | 128.4 | 1.1 |
| Ö.K. | Aft- | 56.9 | 2.1 |
| S.C.K. | Aft- | 62.6 | 5.1 |
| A.T. | Aft- | 149 | 2.9 |
| H.Ç. | Aft- | 154.9 | 10.3 |
| Ö.U. | Aft- | 24.8 | 7.1 |
| F.E.U. | Aft- | 127.6 | 2.6 |
| M.B. | Aft- | 117.4 | 5.7 |
| G.B. | Aft- | 106.3 | 4.5 |
| M.Ç. | Aft- | 112 | 3.9 |
| Z.B.Ö. | Aft- | 157.1 | 6.4 |
| S.B.Ç. | Kontrol | 125.7 | 0.9 |
| G.H.K. | Kontrol | 152 | 3.2 |
| F.K. | Kontrol | 166.9 | 9.1 |
| İ.Ş. | Kontrol | 59.7 | 14 |
| T.A. | Kontrol | 104.6 | 5.7 |
| Ö.D. | Kontrol | 139.2 | 4 |

| | | | |
|-----------------|---------|-------|-----|
| G.D. | Kontrol | 67.6 | 5 |
| F.A. | Kontrol | 126 | 6.3 |
| H.H. | Kontrol | 127.6 | 2.9 |
| M.İ. | Kontrol | 62.8 | 6.9 |
| G.H.B. | Kontrol | 105.9 | 6.9 |
| M.Y. | Kontrol | 73.1 | 3.8 |
| R.Ö. | Kontrol | 90 | 7 |
| H.M. | Kontrol | 43.2 | 6.5 |
| A.K. | Kontrol | 59.9 | 5.1 |
| S.G. | Kontrol | 164.2 | 5.9 |
| V.E. | Kontrol | 55 | 7.1 |
| G.G.P. | Kontrol | 70.6 | 5.4 |
| M.V.S. | Kontrol | 37.6 | 3.2 |
| S.Y. | Kontrol | 0.4 | 2.4 |
| E.K. | Kontrol | 47.2 | 4.7 |
| M.D.B. | Kontrol | 69.3 | 8.1 |
| Z.Ü.B.G. | Kontrol | 200.5 | 5.6 |
| D.B. | Kontrol | 99.2 | 7.4 |
| K.D.E. | Kontrol | 56.6 | 6.5 |
| M.E. | Kontrol | 15.2 | 1.4 |

5. TARTIŞMA

RAS, oral mukozada tekrarlayan ağrılı ülserlerle karakterize, sık rastlanan bir hastalıktır. Birçok sistemik hastalık veya durumla birlikteliği olan oral ülserler ile karışabilmektedir, ancak sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra tekrarlayan oral ülserler için RAS teriminin kullanılması önerilmektedir.

Scully ve ark. RAS'ın çocukluk döneminde ortaya çıktığını, en sık 10-19 yaşları arasında görüldüğünü ve bu yaş grubundaki oral ülserlerin en sık nedenini oluşturduğunu belirtmiştir.¹⁸⁹ Axell ve ark. ise RAS'ın daha ileri yaşta, sıklıkla da 25-34 yaşlar arasında ortaya çıktığını tespit etmişlerdir.¹⁹⁰ Bulgularımıza göre hasta grubumuzda hastalık başlangıç yaşları 3-53 yıl arasında değişmekteydi ve hastalık başlangıç yaşı ortanca değeri 15 yıl ve ortalaması 17.4 ± 10.2 yıl idi. Hastalarımızın hastalık başlangıç yaşı literatürde belirtilen değerler ile benzer bulundu.

RAS her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında Brody ve ark. ait bir çalışmada RAS'ın kadınlarda 2 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir.¹⁹¹ Çalışmamızda değerlendirilen aktif aftı olan 27 hastanın 21'i (%77.8) kadın, 6'sı (%22.2) erkek, aktif aftı olmayan 25 hastanın 21'i (%84) kadın, 4'ü (%16) erkek ve kontrol grubundaki 26 kişinin 20'si (%76.9) kadın, 6'sı (%23.1) erkekti. Serum zonulin ve IL-8 ölçümlerinde cinsiyete bağlı oluşabilecek farklılıkları engellemek için kontrol grubu cinsiyet dağılımı hasta gruplarına göre belirlendi. Çalışmamızın toplam popülasyonunu oluşturan 78 kişinin 62'si (%79.5) kadın, 16'sı (%20.5) erkekti ve literatürde de belirtildiği gibi kadın hasta sıklığı belirgin fazlaydı.

RAS için kesin bir etiyolojik faktör belirlenememiştir. Lokal, sistemik, immünolojik, genetik, alerjik, nutrisyonel ve mikrobiyal bazı faktörlerin tetikleyici olabileceği düşünülmektedir.¹³ Yapılan çalışmalarda hastaların yaklaşık %40'ında aile öyküsü bulunması, her iki ebeveyninde RAS olanların hastalık riskinin neredeyse %90 olması ve bu hastalarda ülserlerin daha erken yaşta başlayıp şiddetli seyretmesi, aftöz ülser gelişiminde güçlü bir genetik yatkınlığı düşündürmektedir.^{2,4,13} Literatürde, RAS'ın HLA-A2 ve HLA-B12, HLA-A29 ve HLA-B12, HLA-A2 ve HLA-B27 kombinasyonları, HLA-DR2, HLA-DR7 ve HLA-B5 ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{19,20} Hastalarımızın soygeçmişleri incelendiğinde 30'unun (%57.7) en az

bir ebeveyninde RAS bulunmaktaydı. 1. ve 2. derece akrabaların tamamı sorgulandığında ise 38 hastada (%73.1) RAS öyküsü bulunmaktaydı. Saptadığımız sonuçlar literatür verileri ile uyumludur ve patogeneizde genetik faktörlerin önemini desteklemektedir. Ebeveynde RAS öyküsü bulunma durumu ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında, bir ebeveyninde RAS olan kişilerin hastalık başlangıç yaşı ortanca ve ortalama değerleri, ebeveyninde RAS olmayan kişilere göre anlamlı olarak düşüktü. En az bir ebeveyninde RAS olan tüm hastalar incelendiğinde hiçbir ebeveyninde RAS olmayan hastalara göre hastalık başlangıç yaşı yine daha düşüktü. Ancak, istatistiksel olarak anlamlı fark tek ebeveyn/her iki ebeveyn, her iki ebeveyn/hiçbir ebeveyn arasında yapılan karşılaştırmalarda bulunamamıştır. Yine çalışmamızın sonuçlarına göre aile öyküsü ve yıllık atak sayısı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Literatürün aksine çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmayan bu değişkenlerin sebebinin her iki ebeveyninde RAS bulunan hasta sayımızın az (5 hasta, %9.6) olması ve bu gruptaki değerlerin genel popülasyonu yansıtmamasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

RAS'lı birçok hasta sağlıklı görünümündedir, ancak klinik olarak RAS'a benzeyen oral ülserlerin görüldüğü ve sistemik problemlerin eşlik ettiği birçok hastalık mevcuttur. RAS tanısı altta yatabilecek otoimmün/otoinflamatuvar hastalıklar dışlandıktan sonra konulmaktadır. RAS'lı hastaların aile bireylerinde birçok otoimmün/otoinflamatuvar hastalık normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. RAS, Behçet hastalığı, PFAPA'lı bireylerden oluşan iki Avrupa-Amerikan kohortu ve bir Türk kohortunun (toplam n= 231) incelendiği bir meta-analizde, hasta bireylerde antijen sunan hücre fonksiyonunun anormal olduğu, LPS ve IFN- γ uyarımı ile daha yüksek IL-12p70 seviyeleri ürettiği ve bu üç hastalığın bazı ailelerde kümelenmeler gösterdiği ortaya konmuştur. Bu sonuçlar ile bu hastalıklar hafif uçta RAS, şiddetli uçta Behçet hastalığı ve arada PFAPA olmak üzere ortak bir spektruma yerleştirilmiştir.¹⁹² Lee ve ark. tarafından yapılan 4637 RAS hastasının dahil edildiği bir kohort çalışmasında RAS grubunda tüm otoimmün hastalıkların riskinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.¹⁹³ Hasta grubumuzdan 6 hastanın (%11.6) 1. ve/veya 2. derece akrabalarında Behçet hastalığı, FMF, ankilozan spondilit, romatoid artrit, Crohn hastalığı, Sweet sendromundan en az biri bulunmaktaydı. Kontrol grubumuzda 1. ve/veya 2. derece akrabalarında otoimmün/otoinflamatuvar hastalık olan kişi yoktu.

Bulgularımıza göre RAS hastalarının ailesinde otoimmün/otoinflamatuvar hastalık riski kontrol grubundan fazlaydı ve literatür ile uyumluydu.

Sigara kullanımı ve RAS varlığı arasında negatif ilişki bulunmaktadır. Nikotinin mukozal keratinizasyonu artırarak, travma ve bakterilerin penetrasyonuna karşı bir bariyer oluşturduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda nikotin oral mukozada HSP-27 üretimini uyararak, oral mukoza hücrelerinin apoptoza karşı direncini artırır.²⁵ Bir başka hipotez de nikotin ve metabolitlerinin, hipotalamus-hipofiz aksı üzerinden adrenal steroidlerin salınımını uyarıp bir yandan da pro-inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) salınımının azalmasına ve anti-inflamatuvar sitokinlerin artışına yol açarak RAS oluşumunu engellediğidir.^{25,194,195} Aktif aftı olan grupta 3 hasta (%11.1), aktif aftı olmayan grupta 7 hasta (%28), kontrol grubunda ise 9 kişi (%34.6) sigara kullanmaktaydı. Literatür bilgisiyle uyumlu olarak kontrol grubunda hasta gruplarına göre sigara kullanımı daha yüksek oranda olmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Bu sonuçlarımızın popülasyonumuzun küçüklüğünden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastalarımızın ataklarındaki tetikleyici faktörler incelendiğinde 52 hastanın 41'i (%78.8) RAS'ın en az bir tetikleyici faktör ile alevlendiğini belirtmiştir. Yirmi yedi hastada (%51.9) stres, 7 hastada menstrüasyon (%13.5), 3 hastada (%5.8) enfeksiyon, 2 hastada travma (%3.8), 1 hastada hem stres hem menstrüasyon (%1.9), 1 hastada da (%1.9) hem stres hem enfeksiyon tetikleyici faktördü. Miller ve Ship, doktor, diş hekimi, veteriner ve hemşirelerin dahil edildiği 12 yıllık retrospektif bir çalışmada, RAS prevalans ve şiddetinin bu kişilerin öğrencilik hayatları süresince daha fazla olduğunu, zaman içerisinde azalma eğilimi gösterdiğini tespit etmişlerdir.¹⁹⁶ Çalışmamız RAS'ta stresin etiyolojik rolünü gösteren diğer çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur. Ancak stres kavramının net tanımlanmasının yapılmaması ve hasta beyanına dayanması sebebiyle atak sıklığı, stres tipi, stres oluşumu ve aft çıkışı arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bunun yanında gıdalar, travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, hematitik eksiklikler literatürde RAS tetikleyicileri arasında sayılmaktadır.¹⁹⁷ Yapılan bir çalışmada menstrüasyon döneminde kadınların aftöz stomatit ve jinjival kanama görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁹⁸ Hastalarımızın beyan ettikleri tetikleyici faktörler literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

Toplumda aft tiplerinin görülme sıklığı minör (%75-85), majör (%10-15) ve herpetiform (%5-10) tip olarak sıralanmaktadır.^{2,5} Bagan ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 93 RAS hastasının 66'sında minör, 20'sinde majör ve 7'sinde herpetiform ülserler tespit edilmiştir. Ayrıca şiddetli aft formları toplumda daha nadir olarak görülmektedir.^{2,81} Çalışmamızda aktif aftı olan gruptaki 27 hastanın 19'u (%70.4) tek, 8'i (%29.6) 1'den fazla afta sahipti ve 14'ünde (%51.8) minör aft, 7'sinde (%26) majör aft, 1'inde (%3.7) herpetiform aft, 5'inde (%18.5) hem minör aft hem de majör aft bulunmaktaydı. Tüm hastalarımızın 25'i (%48.1) tip A, 24'ü (%46.2) tip B, 3'ü (%5.8) de tip C idi. Bulgularımız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Sezaryenle doğmak intestinal disbiyoz ve artmış otoimmünite riskine sebep olmaktadır.^{199,200} Literatür bilgisi bulunmamakla birlikte otoimmün hastalık spektrumunda sayılabilecek RAS'ın da doğum şekli ile olan ilişkisinin otoimmün diğer hastalıklarla benzer olabileceği hipotezlerimiz arasındadır. Çalışmamızda 40 hasta (%76.9) vajinal yolla, 12 hasta (%23.1) ise sezaryen doğum şekliyle dünyaya gelmiş, kontrol grubundaki 22 kişi (%84.6) vajinal yolla, 4 kişi (%15.4) sezaryen doğum şekli ile dünyaya gelmişti. Kontrol grubunda vajinal doğum oranı daha yüksek olmakla birlikte hasta ve kontrol grubu arasında doğum şekilleri bakımından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Anne sütü alımı bağırsak mikrobiyotasının oluşumundaki birincil etkenlerden biridir. Bağırsak mikrobiyotası, konak savunması ve bağışıklık toleransı arasındaki dengenin kurulmasında çok önemli bir role sahiptir. Disbiyoz durumunda birçok otoimmün/otoinflamatuvar hastalığa yatkınlık oluşmaktadır.²⁰¹ Birçok sistemik hastalığa eşlik eden, idiopatik formu da Behçet hastalığı spektrumunda yer alan ve hafif şiddetli bir otoinflamatuvar hastalık olarak kabul edilen RAS'ta benzer literatür bilgisi bulunmamakla birlikte hasta grubunda anne sütü alım süresinin düşük olması beklenebilir. Ancak çalışmamızda anne sütü alım süreleri incelendiğinde hastaların 6'sı (%11.5) 6 aydan daha kısa, 27'si (%51.9) 6-24 ay arasında, 19'u (%36.5) 24 aydan daha fazla anne sütü aldığını belirtti. Anne sütü alım süresi ortanca değeri 15 ay ve ortalaması 15.2 ± 9 ay idi. Kontrol grubundaki 26 kişinin 4'ü (%15.4) 6 aydan daha kısa, 15'i (%57.7) 6-24 ay arasında, 7'si (%26.9) 24 aydan daha fazla anne sütü aldığını belirtti. Anne sütü alım süresi ortanca değeri 10.5 ay ve ortalaması 12.8 ± 8.8 ay idi. Hasta ve kontrol grupları arasında anne sütü alım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları RAS ve

diğer otoimmün/otoinflamatuvar hastalıkların çevresel ve genetik faktörlerin ortak etkisiyle ortaya çıktığını ve doğum şeklinin veya anne sütü alım süresinin otoimmünite riskinin belirlenmesinde tek başına rolü olmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, çölyak hastalığı gibi sistemik hastalıklara eşlik eden RAS durumunda Hb değeri belirgin düşüktür. Bunun sebepleri arasında intestinal emilim bozuklukları, intestinal kanama, kronik hastalık anemisi sayılabilir. Bunun yanında idiopatik RAS hastalarının Hb incelemesinde de hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ve anemi sıklığı RAS hasta grubunda daha fazladır.^{44,202-204} Ancak aksi yönde de çalışmalar bulunmakta ve RAS ile aneminin ilişkisinin olmadığı belirtilmektedir.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Çalışmamızda da aktif aftı olan grupta Hb ortanca değeri 13.6 gr/dl ve ortalaması 13.7 ± 1.6 gr/dl, aktif aftı olmayan grupta Hb ortanca değeri 13.7 gr/dl ve ortalaması 13.7 ± 1.6 gr/dl ve kontrol grubunun ise Hb ortanca değeri 13.6 gr/dl ve ortalaması 13.8 ± 1.3 gr/dl idi. Üç grubun birbiriyle arasında Hb açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aktif aftı olan gruptan 2 hastanın (%7.4), aktif aftı olmayan gruptan 3 hastanın (%12), kontrol grubundan 3 kişinin (%11.5) Hb'si düşüktü. Üç grubun birbiriyle arasında Hb yeterliliği açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamız, Hb ve RAS patogenezi arasında ilişki bulunmadığını desteklemektedir.

Piskin ve ark.'nın 35 RAS hastası ve 26 sağlıklı kontrol ile yaptığı çalışmada RAS grubunda 6 hastanın (1'i erkek, 5'i kadın), kontrol grubunda 3 kişinin (tümü kadın) serum ferritini düşük saptanmış, ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.²⁰⁸ Porter ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise RAS grubunda hastaların %11.6'sında serum ferritini düşük saptanmış ve hasta grubunun ferritin ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.²⁰⁶ Çalışmamızda aktif aftı olan grubun serum ferritin ortanca değeri 19.6 µg/l ve ortalaması 27.8 ± 23.3 µg/l, aktif aftı olmayan grubun serum ferritin ortanca değeri 25.5 µg/l ve ortalaması 31.4 ± 28.6 µg/l ve kontrol grubunun ise serum ferritin ortanca değeri 24.6 µg/l ve ortalaması 35.7 ± 38.4 µg/l idi. Ortanca ve ortalama değerler kontrol grubunda aktif aftı olmayan gruptan daha fazla ve aktif aftı olmayan grupta da aktif aftı olan gruptan daha fazla olmasına rağmen birbirleriyle arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aktif aftı olan 5 hastanın (%18.5), aktif aftı olmayan 6 hastanın (%24), kontrol grubunda ise 5 kişinin (%19.2) ferritini

düşük saptanmıştır. Ancak üç grubun birbiriyle arasında ferritin yeterliliği bakımından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları ferritin ve RAS patogenezi arasında ilişki olmadığını desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda da RAS hastalarının kontrol grubuna göre günlük vitamin B12 tüketimi ve serum vitamin B12 değeri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.^{206,208,209} Weusten ve ark.'nın bildirdiği vaka serisinde 3 RAS hastasında bir etiyolojik faktör belirlenememiş ve yapılan hematolojik ölçümlerde yalnızca serum vitamin B12 düzeyi düşük bulunmuştur. Vitamin B12 replasmanı sonrasında hastaların atak yaşamadığı belirtilmiştir.⁴³ Çalışmamızda aktif aftı olan grubun ortalama serum vitamin B12 değeri 211.4 ± 84.6 ng/l, aktif aftı olmayan grubun ortalama serum vitamin B12 değeri 264.5 ± 81.5 ng/l ve kontrol grubunun ortalama serum vitamin B12 değeri 240.7 ± 101.7 ng/l idi. Üç grubun birbiriyle arasında vitamin B12 açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aktif aftı olan 12 hastanın (%44.4), aktif aftı olmayan 5 hastanın (%20) ve kontrol grubunda 10 kişinin (%38.5) serum vitamin B12'si düşüktü. Üç grubun birbiriyle arasında serum vitamin B12 yeterliliği bakımından anlamlı fark saptanamamıştır. Çalışmamızdaki literatürle çelişen sonuçların Türk toplumunda yaşam şekli ve sosyoekonomik durumdan kaynaklanan artmış *H. pylori* ve atrofik gastrit sıklığının neden olduğu serum vitamin B12 düzeyi düşüklüğünden kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.^{210,211}

Serum folat düşüklüğü literatürde RAS tetikleyicileri arasında sayılmakta ve kontrol grubuna göre hasta grubunda serum folat seviyelerinde istatistiksel anlamlı düşüklük saptanan çalışmalar bulunmaktadır.^{44,46} Bunun aksine RAS ve folat arasında ilişki olmadığını destekleyen çalışmalar da bulunmaktadır.^{205,212} Çalışmamızda aktif aftı olan grubun serum folat ortanca değeri 7.4 µg/l ve ortalaması 8 ± 3.1 µg/l, aktif aftı olmayan grubun serum folat ortanca değeri 6.7 µg/l ve ortalaması 7.5 ± 3.1 µg/l ve kontrol grubunun ise serum folat ortanca değeri 8.3 ve ortalaması 8.8 ± 3.3 µg/l idi. Üç grubun birbiriyle arasında serum folatı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Her üç grupta da serum folatı düşük olan kişi saptanamamıştır. Çalışmamızdaki sonuçlar RAS patogenezi ve serum folatı arasında ilişki bulunmadığını destekler niteliktedir.

Literatürde intestinal geçirgenliğin serum belirteci olan zonulinin artışı, birçok inflamatuvar durum için gösterilmiştir.^{7,8,213} Literatürde RAS hastalarında yapılmış herhangi bir zonulin çalışması bulunmamaktadır. Ancak, Behçet hastalarında intestinal geçirgenlik artışının patogenezdaki rolü bilinmekte ve RAS, Behçet spektrumunun hafif klinik seyirli inflamatuvar bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. RAS ve Behçet hastalığında ortak genetik yapı ve inflamatuvar yollar patogeneзде hakimdir. Her iki hastalıkta da artmış Th17, artmış mukozal inflamasyon ve vasküler patolojilerden sorumlu olan IL-17, IL-21, IL-22 ve IL-23 seviyeleri görülmüştür. Hasta bireylerin monositlerinde LPS ve IFN- γ uyarımı ile daha yüksek IL-12p70 seviyeleri üretildiği ortaya konmuştur.^{192,214} Çalışmamızda aktif aftı olan grupta ortalama serum zonulin değeri 127.3 ± 61.5 ng/ml, aktif aftı olmayan grupta ortalama serum zonulin değeri 121 ± 62.9 ng/ml ve kontrol grubunda ortalama zonulin değeri ise 89.2 ± 49.5 ng/ml idi. Sonuç olarak çalışmamızdaki aktif aftı olan ve olmayan grubun serum zonulini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar bize diğer inflamatuvar durum ve hastalıklar gibi RAS patogenezinde de intestinal geçirgenliğin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürdeki serum zonulin ölçümü yapılan inflamatuvar hastalık çalışmalarında cinsiyet ile ilgili verilere rastlanmamıştır. Ancak bilindiği üzere kadınlar otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklara erkeklerden daha yatkındır. Bunun sebebi seks hormonları ve X kromozomu üzerindeki bağışıklık düzenleyici genlerin kadınlarda bialelik olarak kodlanmasıdır. Bunun sonucunda kadınlarda erkeklere göre makrofaj, nötrofil, CD4+ ve CD8+ T hücre aktivasyonu ve fonksiyonunda, IL-8, IL-18 ve IL-6 seviyelerinde artış görülmektedir.^{215,216} Çalışmamızda serum zonulini ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde toplam popülasyonda kadınların ortalama serum zonulini 125.4 ± 61.5 ng/ml, erkeklerin ortalama serum zonulini 63.1 ± 58 ng/ml olarak saptanmış olup ve kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca ortalama serum zonulini kadın ve erkeklerde sırasıyla hasta grubunda 137.1 ± 54.9 ng/ml ve 71.4 ± 56.7 ng/ml, kontrol grubunda 100.9 ± 45.7 ng/ml ve 50.3 ± 45.4 ng/ml olarak bulunmuştur. Sonuç olarak kadınların ortalama serum zonulini erkeklere göre anlamlı olarak yüksektir. Sonuçlarımız kadınlarda otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıkların erkeklerden daha sık görüldüğü fikrini desteklemektedir. Ancak bu farkın RAS hastalığının doğası gereği erkek hasta

popülasyonumuzun kadınlara göre daha az olmasından ve popülasyonumuzun dengeli olmamasından da kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

İntestinal geçirgenlik kronik inflamasyona sebep olmakta ve bunun sonucunda hem fiziksel yaşlanmaya hem de geriatrik bilişsel bozukluklara neden olmaktadır. Sağlıklı yaşlanmada da serum zonulinin artmış olduğu gösterilmiştir.²¹⁷ Literatürde kronik inflamatuvar hastalıklarda yapılan serum zonulin ölçümlerinde yaş ve zonulin ilişkisine yer verilmemiştir. Çalışmamızda yaş ve serum zonulini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilememiştir. Literatür ile çelişen sonuçlarımız yaş ve zonulin arasında gerçekten bir ilişki olmamasından veya genç hasta popülasyonumuzun daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Malickova ve ark.'nın yaptığı çalışmada hem Crohn hastalığı grubu hem de sağlıklı kontrol grubunda sigara içen bireylerde fekal zonulinin artmış olduğu gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak sigaranın intestinal disbiyoz ve inflamasyona sebep olması gösterilmiştir.²¹⁸ Ancak nikotin mukozal keratinizasyonu artırarak, travma ve bakterilerin penetrasyonuna karşı bir bariyer oluşturmaktadır.^{1,42} Aynı zamanda nikotin oral mukozada HSP-27 üretimini uyararak apoptozise karşı direnci artırır ve lokal anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır.²⁵ RAS hastalarında sigara kullanımı ve serum zonulini ilişkisine dair literatür bilgisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda sigara kullanım varlığı ve serum zonulini arasındaki ilişki incelendiğinde toplam popülasyondaki sigara içen 19 kişinin serum zonulin ortalaması 94.9 ± 63.5 ng/ml, sigara içmeyen 59 kişinin serum zonulin ortalaması ise 118.3 ± 58.1 ng/ml olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Ancak kontrol grubundaki sigara içen 9 kişinin serum zonulin ortalaması 58.5 ± 40.3 ng/ml, sigara içmeyen 17 kişinin serum zonulin ortalaması ise 105.5 ± 47 ng/ml olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark elde edilmiştir. Bulgularımız sigara kullanımı ve serum zonulininin direkt ilişkili olmadığını veya RAS hastalığına sahip olmanın serum zonulini üzerinde sigaradan daha önemli bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir.

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde yapılan serum zonulin ölçümlerinde hastalık aktivite skoru ve serum zonulini arasında ilişki bulunamamıştır.¹⁴⁰ Ancak Syzmanska ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada fekal zonulinin

Crohn hastalarında hastalık aktivitesiyle uyumlu ve fekal kalprotektin seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²¹⁹ İrritabl bağırsak sendromu hastalarında serum zonulin değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve diyare sıklığı ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵² Bunun aksine tip 1 diyabetli hastalarda serum zonulin seviyesi 1. derece akrabalarına ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak serum zonulin seviyelerinin tip 1 diyabet tanı yaşı, hastalık süresi, günlük insülin dozu, HbA1c ve serum glukoz düzeyleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.¹³⁶ Çalışmamızda yıllık atak sayısı ve serum zonulini arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca tip A, tip B, tip C gruplarına dahil olma durumu, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve toplam aft sayısı ile serum zonulini arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızda majör aftı olanların serum zonulin ortalaması 107.5 ± 60.9 ng/ml, majör aftı olmayanların serum zonulin ortalaması 143.2 ± 59.2 ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları intestinal geçirgenliğe bağlı serum zonulin artışının aktivasyonda değil patogeneizde bir belirteç olabileceğini ve zonulinin serum düzeylerinin hastalık yükünden etkilenmediğini düşündürmektedir.

Otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklar genellikle ailesel kümelenmeler gösterir ve bir hastalığın belli bir fenotipi aynı aile içinde daha sık karşımıza çıkmaktadır.²²⁰ Sapone ve ark. tarafından tip 1 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada hasta grubunun 1. derece akrabalarının serum zonulini sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur.¹³⁶ Genetik faktörler RAS gelişiminde önemli bir role sahiptir. Hastaların yaklaşık %40'ında aile öyküsü bulunmakta ve bu hastalarda ülserler daha erken yaşta başlayıp şiddetli bir seyir göstermektedir.^{2,4,13} Çalışmamızın sonuçlarına göre ailede RAS öyküsü yalnızca hastalık başlangıç yaşı üzerinde etkili olmuştur. Tüm hastalıklarda olduğu gibi hastalığın erken yaşlarda başlaması kişinin inflamatuvar yükünü artırmaktadır. Ancak, literatürde serum zonulininin hastalık yükünden bağımsız olduğu ortaya konmuştur.^{136,152} Çalışmamızda ailesinde RAS olan 38 hastanın ortalama serum zonulini 116.1 ± 59.3 ng/ml ve ailesinde RAS olmayan 14 hastanın ortalama serum zonulini 146.6 ± 64.5 ng/ml olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark elde edilememiştir. Ailesinde otoimmün/otoinflamatuar hastalığa sahip olma ve serum zonulini ilişkisine bakıldığında ise aile öyküsü olan 6 hastanın ortalama serum zonulini 144.8 ± 75.7 ng/ml, aile öyküsü olmayan 46 hastanın

ortalama serum zonulini ise 121.6 ± 60.1 ng/ml olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları serum zonulini ile ailede RAS ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalık varlığının ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak ailede RAS ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsü kendi içinde gruplandığında popülasyonumuz dengeli olmadığından benzer ölçümlerin daha geniş ve dengeli popülasyonlarda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Doğum şekli ve beslenme tipi bağırsak mikrobiyotası oluşumunda etkili olan birincil faktörlerdendir. Vajinal doğum ve anne sütü ile beslenmek mikrobiyata gelişimi üzerinde olumlu etkiye sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası ve diyet intestinal geçirgenliğin esas belirleyicileridir.^{101,104} Çalışmamızda doğum şekli ile serum zonulini ilişkisine bakıldığında sezaryen doğan 16 kişinin ortalama serum zonulini 133 ± 48.1 ng/ml bulunurken, vajinal yolla doğan 62 kişinin ortalama serum zonulini 107.4 ± 61.9 ng/ml idi. Sezaryen doğanlarda ortalama serum zonulini daha yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Altı aydan daha kısa anne sütü alan 10 kişinin ortalama serum zonulini 117.9 ± 84.6 ng/ml, 6-24 ay arasında anne sütü alan 42 kişinin ortalama serum zonulini 116.4 ± 53.5 , 24 aydan daha fazla anne sütü alan 26 kişinin ortalama serum zonulini 104.4 ± 60.7 ng/ml idi. Anne sütü alım süresi ile zonulin arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Tüm grupta hem vajinal yolla doğan hem de 6 aydan daha fazla anne sütü alanların ortalama serum zonulini 101.7 ± 58.8 ng/ml olup, ortalama serum zonulini 154.5 ± 56.6 ng/ml olan hem sezaryen doğum şekliyle dünyaya gelen hem de 6 aydan daha kısa anne sütü alanlardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu anlamlı fark tek başına kontrol grubunda da elde edilmişken hasta grubu için elde edilememiştir. Bunun sebebinin hem hasta hem de kontrol grubu için ortak olan serum zonulin seviyesini etkileyen faktörlerin ötesinde RAS hastalığına sahip olmanın serum zonulini üzerinde daha güçlü bir belirleyici olmasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Tüm popülasyon için optimal koşullar olan vajinal doğum ve 6 aydan daha fazla anne sütü alma birlikteliği zonulin seviyesini olumlu yönde etkilemiştir. Sonuçlarımız doğum şeklinin ve anne sütü alım süresinin tek başına serum zonulini üzerinde etkili olmadığını göstermektedir.

Artmış IL-8 seviyesi PMNL infiltrasyonu ve çeşitli mukokutanöz lezyonların gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda serum IL-8 seviyesinin RAS aktivitesini en iyi yansıtan sitokin olduğu gösterilmiştir.^{11,12} Bu literatür bilgisinden yola çıkarak çalışmamızın asıl hipotezini oluşturan ve yeni bir belirteç olan serum zonulini ölçümlerine ek aktivite belirteci olarak serum IL-8 seviyesi kullanılması hedeflenmiştir. Ancak yapılan ölçümlerde tüm değerler 2 hasta, kontrol grubundan da 3 kişi hariç ölçüm aralığının dışında kalmıştır. Bu nedenle çalışmanın güvenilirliğini etkilememek için herhangi bir IL-8 değeri istatistiksel analize dahil edilmemiştir. Çalışmamızın sonucuyla benzer olarak Itoh ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serumda IL-8'in ELISA ile ölçümü sonrası Behçet hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı ve hatta ölçümlerin eşik değerinin altında kaldığı belirtilmiştir. Bunun sebebi olarak IL-8'in hızlıca eritrositlere bağlanması ve karaciğere giderek denatüre olması gösterilmiştir.¹⁷⁴ Dolayısıyla IL-8 ölçümlerinin serumda ELISA yerine hücresel düzeyde ELISA, Northern Blot veya immünohistokimyasal yöntemler ile yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

RAS, oral mukozanın sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Uzun yıllardır RAS için çeşitli tetikleyiciler ortaya kalsa da asıl patogenez net olarak aydınlatılamamıştır. Elde ettiğimiz verilere göre, uygunsuz diyet ve disbiyozun ortak etkisiyle oluşan intestinal geçirgenlik RAS patogenezinde başlatıcı bir faktör olabilir ve zonulin proteini intestinal geçirgenliğin belirteci olarak kullanılabilir. Sonuç olarak, zonulinin RAS patogenezini aydınlatmada önemli bir belirteç olabileceğine, çalışmamızın gelecek çalışmalara ışık tutacağına ve RAS hastalarımızın tedavisinde diyet ve mikrobiyota düzenlemelerinin tedavide elimizi güçlendireceğine inanmaktayız.

6. KISITLILIKLAR

- Hastaların hepsinin günün aynı saatinde muayene edilememiş olması
- Hasta sayısının az olması
- Aktif aftı olmayan grupta RAS tanısının hasta öyküsüne dayanması
- Ailede RAS ve otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsünün hasta beyanına dayanması
- Anne sütü kullanımını ve doğum şeklinin hasta ve hasta yakını beyanına dayanması
- RAS tetikleyici faktörleri arasında sayılan stresin net tanımlanmasının yapılamaması ve hasta beyanına dayanması
- Serum IL-8 ölçümlerinde ELISA yöntemi kullanılması

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

İntestinal geçirgenliğin RAS etiolojisindeki yerini serumda zonulin düzeyini ölçerek ve RAS hastalık aktivitesini değerlendirmek için serumda IL-8 sitokin düzeyini ölçerek yaptığımız çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık:

- RAS hastalarında serum zonulini normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur
- RAS patogenezinde intestinal geçirgenlik başlatıcı faktör olabilir.
- İntestinal geçirgenlik mikrobiyota ve diyetten önemli oranda etkilendiğinden yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet düzenlemelerinin RAS tedavisinde yeri olabilir.
- Serum zonulini hastalık şiddeti, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı gibi hastalık yükü değişkenlerinden muhtemelen etkilenmemektedir.
- Serum zonulini kadınlarda erkeklerden daha yüksektir.
- Bulgularımıza göre serum zonulininin hastalık aktivasyon belirteci olarak kullanılmasını önermemekteyiz.
- Vajinal doğum ve 6 aydan daha fazla anne sütü alma birlikteliği serum zonulini üzerine olumlu etkilidir.

8. KAYNAKLAR

1. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. Jun 2014;62(3):205-215.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. Feb 2003;134(2):200-207.
3. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep*. Aug 2019;11(2):47-50.
4. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. Apr 2004;33(3):221-234.
5. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. Mar 2017;10(3):26-36.
6. Mu Q, Kirby J, Reilly CM, Luo XM. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:598.
7. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. Jan 2011;91(1):151-175.
8. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2012;10(10):1096-1100.
9. French BM, Sendil S, Sepuru KM, et al. Interleukin-8 mediates neutrophil-endothelial interactions in pig-to-human xenogeneic models. *Xenotransplantation*. Mar 2018;25(2):e12385.
10. Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol*. Nov 1994;56(5):559-564.
11. Gupta P, Ashok L, Naik SR. Assessment of serum interleukin-8 as a sensitive serological marker in monitoring the therapeutic effect of levamisole in

- recurrent aphthous ulcers: a randomized control study. *Indian J Dent Res.* May-Jun 2014;25(3):284-289.
12. Sun A, Chang YF, Chia JS, Chiang CP. Serum interleukin-8 level is a more sensitive marker than serum interleukin-6 level in monitoring the disease activity of recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* Mar 2004;33(3):133-139.
 13. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* Sep 2012;41(8):577-583.
 14. Borra RC, Andrade PM, Silva ID, et al. The Th1 /Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. *J Oral Pathol Med.* Mar 2004;33(3):140-146.
 15. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol.* Aug 1994;22(4):243-253.
 16. Cicek Y, Canakci V, Ozgoz M, Ertas U, Canakci E. Prevalence and handedness correlates of recurrent aphthous stomatitis in the Turkish population. *J Public Health Dent.* Summer 2004;64(3):151-156.
 17. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis.* Mar 2005;11(2):81-87.
 18. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther.* May-Jun 2010;23(3):281-290.
 19. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behcet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology.* Dec 1982;47(4):581-587.
 20. Challacombe SJ, Batchelor JR, Kennedy LA, Lehner T. HLA antigens in recurrent oral ulceration. *Arch Dermatol.* Dec 1977;113(12):1717-1719.
 21. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet.* Dec 2008;35(6):427-432.

22. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med.* Jan 2000;29(1):19-25.
23. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, et al. Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* Sep 2008;37(8):454-461.
24. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med.* Jun 2007;212(2):101-105.
25. Miyamoto NT, Jr., Borra RC, Abreu M, Weckx LL, Franco M. Immune-expression of HSP27 and IL-10 in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* Sep 2008;37(8):462-467.
26. Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. *Otolaryngol Clin North Am.* Feb 2011;44(1):79-88, v.
27. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell-wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A2+3 hot from recurrent oral aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol.* 1983;28(10):917-922.
28. Hasan A, Childerstone A, Pervin K, et al. 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.* Mar 1995;99(3):392-397.
29. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J.* Aug 2007;26(8):728-732.
30. Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. Helicobacter pylori infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit.* Dec 2005;11(12):CR576-579.
31. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, Dan P, Geck P. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol.* Nov 1973;44(11):712-714.

32. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*. Jan 1991;34(1):39-43.
33. Ship, II, Brightman VJ, Laster LL. The patient with recurrent aphthous ulcers and the patient with recurrent herpes labialis: a study of two population samples. *J Am Dent Assoc*. Sep 1967;75(3):645-654.
34. Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behcet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. Nov 1989;78(2):189-195.
35. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med*. Apr 1997;26(4):192-197.
36. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med*. Feb 1993;22(2):64-68.
37. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med*. Apr 1998;27(4):168-175.
38. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med*. Jan 1995;24(1):46-48.
39. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*. Dec 2000;143(6):1261-1265.
40. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B. [Oral ulcers induced by nicorandil: prevalence and clinicopathological aspects]. *Ann Dermatol Venereol*. Aug-Sep 1999;126(8-9):587-590.
41. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Dec 12 1981;283(6306):1569-1570.
42. Bookman R. Relief of Canker Sores on Resumption of Cigarette Smoking. *Calif Med*. Oct 1960;93(4):235-236.

43. Weusten BL, van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med.* Oct 1998;53(4):172-175.
44. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Jun 2010;24(6):667-673.
45. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin.* Apr 1996;14(2):243-256.
46. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* Apr 2015;44(4):300-305.
47. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* Jan 2001;91(1):45-49.
48. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci.* Aug 1981;26(8):737-740.
49. Gonul M, Gul U, Cakmak SK, Kilic A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol.* Jan-Feb 2007;17(1):97-98.
50. Du Q, Ni S, Fu Y, Liu S. Analysis of Dietary Related Factors of Recurrent Aphthous Stomatitis among College Students. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:2907812.
51. Gulseren D, Hapa A, Ersoy-Evans S, Elcin G, Karaduman A. Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *Int J Dermatol.* Mar 2017;56(3):302-306.
52. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):469-470.
53. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* May 2019;48(5):358-364.
54. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* Apr 2014;58(2):281-297.

55. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *Open Dent J*. Jun 5 2009;3:114-119.
56. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000*. 2003;32:59-81.
57. Ferguson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Med*. Oct-Dec 1984;39(4):212-217.
58. Ferguson MM, McKay Hart D, Lindsay R, Stephen KW. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg*. Oct 1978;7(5):463-470.
59. Lavaee F, Ranjbar Z, Jalalian M, Amiri MA. Comparison of the sex hormones' serum level in women with recurrent aphthous stomatitis and healthy population: a cross-sectional study. *BMC Oral Health*. Oct 27 2021;21(1):551.
60. Nadendla LK, Meduri V, Paramkusam G, Pachava KR. Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian J Endocrinol Metab*. Jan-Feb 2015;19(1):56-59.
61. Vandana S, Kavitha B, Sivapathasundharam B. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone as oral biomarkers to determine stress in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. May-Aug 2019;23(2):213-217.
62. Yaacob HB, Ab Hamid J. Use of antidepressants in aphthous ulceration--a clinical experience. *Dent J Malays*. Jan 1985;8(1):33-38.
63. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol*. Jul-Aug 2017;92(4):452-464.
64. Bulur I, Onder M. Behcet disease: New aspects. *Clin Dermatol*. Sep - Oct 2017;35(5):421-434.
65. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients*. Jun 21 2018;10(7).
66. Meini A, Pillan MN, Plebani A, Ugazio AG, Majorana A, Sapelli PL. High prevalence of DRW10 and DQW1 antigens in celiac disease associated with recurrent aphthous stomatitis. *Am J Gastroenterol*. Jun 1993;88(6):972.

67. Bijelic B, Matic IZ, Besu I, et al. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Immunobiology*. Jan 2019;224(1):75-79.
68. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. Dec 14 2013;19(46):8571-8579.
69. Schnitt SJ, Antonioli DA, Jaffe B, Peppercorn MA. Granulomatous inflammation of minor salivary gland ducts: a new oral manifestation of Crohn's disease. *Hum Pathol*. Apr 1987;18(4):405-407.
70. Yildiz M, Adrovic A, Ulkersoy I, et al. The role of Mediterranean fever gene variants in patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Eur J Pediatr*. Apr 2021;180(4):1051-1058.
71. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int*. Jun 2019;39(6):957-970.
72. Asna Ashari K, Rezaei N. PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome: an overview of genetic background. *Clin Rheumatol*. Nov 2021;40(11):4437-4444.
73. Vashisht P, Bansal P, Goyal A, Hearth Holmes MP. Sweet Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
74. Pak S, Logemann S, Dee C, Fershko A. Breaking the Magic: Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome. *Cureus*. Oct 4 2017;9(10):e1743.
75. Dale DC, Makaryan V. ELANE-Related Neutropenia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*((R)). Seattle (WA)1993.
76. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Jun 1991;71(6):678-683.
77. Parker CT, Thomas D. Reiter's syndrome and reactive arthritis. *J Am Osteopath Assoc*. Feb 2000;100(2):101-104.

78. Fotiou G, Laskaris G. [Reiter's syndrome oral manifestations]. *Hell Stomatol Chron.* Apr-Jun 1988;32(2):148-151.
79. Rodsaward P, Prueksrisakul T, Deekajorndech T, Edwards SW, Beresford MW, Chiewchengchol D. Oral Ulcers in Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol.* Dec 2017;18(6):755-762.
80. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health.* May 2015;7(5):74-80.
81. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* Jul-Aug 2016;34(4):475-481.
82. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* Mar 2005;52(3 Pt 1):500-508.
83. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* Jan 2006;12(1):1-21.
84. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int.* Oct 3 2014;111(40):665-673.
85. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Sep 2007;21(8):1019-1026.
86. Kolios AGA, Yawalkar N, Feusi A, Kundig T, Boyman O, Nilsson J. Apremilast in Treatment-Refractory Recurrent Aphthous Stomatitis. *N Engl J Med.* Nov 14 2019;381(20):1975-1977.
87. Pincelli T, Butendieck RR, Jr., Heckman MG, Siddiqui H, Bruce A. Apremilast for severe recurrent aphthous stomatitis: A prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol.* Jun 13 2022.
88. Khoshbin K, Camilleri M. Effects of dietary components on intestinal permeability in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Nov 1 2020;319(5):G589-G608.

89. Farquhar MG, Palade GE. Junctional complexes in various epithelia. *J Cell Biol.* May 1963;17:375-412.
90. Martin-Padura I, Lostaglio S, Schneemann M, et al. Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junctions and modulates monocyte transmigration. *J Cell Biol.* Jul 13 1998;142(1):117-127.
91. Ikenouchi J, Furuse M, Furuse K, Sasaki H, Tsukita S, Tsukita S. Tricellulin constitutes a novel barrier at tricellular contacts of epithelial cells. *J Cell Biol.* Dec 19 2005;171(6):939-945.
92. Higashi T, Tokuda S, Kitajiri S, et al. Analysis of the 'angulin' proteins LSR, ILDR1 and ILDR2--tricellulin recruitment, epithelial barrier function and implication in deafness pathogenesis. *J Cell Sci.* Feb 15 2013;126(Pt 4):966-977.
93. Furuse M, Hirase T, Itoh M, et al. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol.* Dec 1993;123(6 Pt 2):1777-1788.
94. Furuse M, Fujita K, Hiiiragi T, Fujimoto K, Tsukita S. Claudin-1 and -2: novel integral membrane proteins localizing at tight junctions with no sequence similarity to occludin. *J Cell Biol.* Jun 29 1998;141(7):1539-1550.
95. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *J Nutr.* May 2011;141(5):769-776.
96. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers.* 2016;4(4):e1251384.
97. Veenbergen S, Samsom JN. Maintenance of small intestinal and colonic tolerance by IL-10-producing regulatory T cell subsets. *Curr Opin Immunol.* Jun 2012;24(3):269-276.
98. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci.* Aug 2017;74(16):2959-2977.
99. Li J, Jia H, Cai X, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol.* Aug 2014;32(8):834-841.

100. Rodriguez JM, Murphy K, Stanton C, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26050.
101. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut.* Apr 2014;63(4):559-566.
102. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Mar 15 2011;108 Suppl 1:4554-4561.
103. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* Dec 2017;81(4).
104. Guaraldi F, Salvatori G. Effect of breast and formula feeding on gut microbiota shaping in newborns. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:94.
105. Macaluso F, Guggino G, Rizzo A, Ferrante A, Ciccia F. Histopathology of the gut in rheumatic diseases. *Reumatismo.* Oct 3 2018;70(3):178-186.
106. Kosiewicz MM, Dryden GW, Chhabra A, Alard P. Relationship between gut microbiota and development of T cell associated disease. *FEBS Lett.* Nov 17 2014;588(22):4195-4206.
107. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* Jun 2004;4(6):478-485.
108. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J.* Jan-Dec 2020;91(1):e13357.
109. Chakaroun RM, Massier L, Kovacs P. Gut Microbiome, Intestinal Permeability, and Tissue Bacteria in Metabolic Disease: Perpetrators or Bystanders? *Nutrients.* Apr 14 2020;12(4).
110. Mielants H, De Vos M, Goemaere S, et al. Intestinal mucosal permeability in inflammatory rheumatic diseases. II. Role of disease. *J Rheumatol.* Mar 1991;18(3):394-400.

111. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet*. Apr 29 2000;355(9214):1518-1519.
112. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. Apr 2006;41(4):408-419.
113. Yacyshyn B, Meddings J, Sadowski D, Bowen-Yacyshyn MB. Multiple sclerosis patients have peripheral blood CD45RO+ B cells and increased intestinal permeability. *Dig Dis Sci*. Dec 1996;41(12):2493-2498.
114. D'Eufemia P, Celli M, Finocchiaro R, et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr*. Sep 1996;85(9):1076-1079.
115. Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, McCarthy PJ, Grose RH, Cummins AG. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. Feb 2001;48(2):206-211.
116. Mooradian AD, Morley JE, Levine AS, Prigge WF, Gebhard RL. Abnormal intestinal permeability to sugars in diabetes mellitus. *Diabetologia*. Apr 1986;29(4):221-224.
117. Damci T, Nuhoglu I, Devranoglu G, Osar Z, Demir M, Ilkova H. Increased intestinal permeability as a cause of fluctuating postprandial blood glucose levels in Type 1 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. May 2003;33(5):397-401.
118. Fresko I, Hamuryudan V, Demir M, et al. Intestinal permeability in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. Jan 2001;60(1):65-66.
119. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, et al. Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev*. Apr 2015;14(4):269-276.
120. Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino ML, Stamatii A, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biol Toxicol*. Jan 2005;21(1):1-26.
121. Srinivasan B, Kolli AR, Esch MB, Abaci HE, Shuler ML, Hickman JJ. TEER measurement techniques for in vitro barrier model systems. *J Lab Autom*. Apr 2015;20(2):107-126.

122. Arrieta MC, Bistritz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. Oct 2006;55(10):1512-1520.
123. Oami T, Coopersmith CM. Measurement of Intestinal Permeability During Sepsis. *Methods Mol Biol*. 2021;2321:169-175.
124. Papadia C, Sherwood RA, Kalantzis C, et al. Plasma citrulline concentration: a reliable marker of small bowel absorptive capacity independent of intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol*. Jul 2007;102(7):1474-1482.
125. Vermette D, Hu P, Canarie MF, Funaro M, Glover J, Pierce RW. Tight junction structure, function, and assessment in the critically ill: a systematic review. *Intensive Care Med Exp*. Sep 26 2018;6(1):37.
126. Grootjans J, Thuijls G, Verdam F, Derikx JP, Lenaerts K, Buurman WA. Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg*. Mar 27 2010;2(3):61-69.
127. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. Dec 2000;113 Pt 24:4435-4440.
128. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 29 2009;106(39):16799-16804.
129. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. Nov 2002;123(5):1607-1615.
130. Sheen YH, Jee HM, Kim DH, et al. Serum zonulin is associated with presence and severity of atopic dermatitis in children, independent of total IgE and eosinophil. *Clin Exp Allergy*. Aug 2018;48(8):1059-1062.
131. Wood Heickman LK, DeBoer MD, Fasano A. Zonulin as a potential putative biomarker of risk for shared type 1 diabetes and celiac disease autoimmunity. *Diabetes Metab Res Rev*. Jul 2020;36(5):e3309.
132. Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Fluctuation of zonulin levels in blood vs stability of antibodies. *World J Gastroenterol*. Aug 21 2017;23(31):5669-5679.

133. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*. Oct 1 2003;290(13):1721-1728.
134. Watts T, Berti I, Sapone A, et al. Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Feb 22 2005;102(8):2916-2921.
135. Meddings JB, Jarand J, Urbanski SJ, Hardin J, Gall DG. Increased gastrointestinal permeability is an early lesion in the spontaneously diabetic BB rat. *Am J Physiol*. Apr 1999;276(4):G951-957.
136. Sapone A, de Magistris L, Pietzak M, et al. Zonulin upregulation is associated with increased gut permeability in subjects with type 1 diabetes and their relatives. *Diabetes*. May 2006;55(5):1443-1449.
137. Buning C, Geissler N, Prager M, et al. Increased small intestinal permeability in ulcerative colitis: rather genetic than environmental and a risk factor for extensive disease? *Inflamm Bowel Dis*. Oct 2012;18(10):1932-1939.
138. Peeters M, Geypens B, Claus D, et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology*. Sep 1997;113(3):802-807.
139. Arrieta MC, Madsen K, Doyle J, Meddings J. Reducing small intestinal permeability attenuates colitis in the IL10 gene-deficient mouse. *Gut*. Jan 2009;58(1):41-48.
140. Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, et al. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med*. Apr 2019;110(2):95-100.
141. Zak-Golab A, Kocelak P, Aptekorz M, et al. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674106.
142. Zhang D, Zhang L, Yue F, Zheng Y, Russell R. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation. *Eur J Endocrinol*. Jan 2015;172(1):29-36.

143. Hijazi Z, Molla AM, Al-Habashi H, Muawad WM, Molla AM, Sharma PN. Intestinal permeability is increased in bronchial asthma. *Arch Dis Child*. Mar 2004;89(3):227-229.
144. Baioumy SA, Elgendy A, Ibrahim SM, Taha SI, Fouad SH. Association between serum zonulin level and severity of house dust mite allergic asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol*. Aug 31 2021;17(1):86.
145. Rittirsch D, Flierl MA, Nadeau BA, et al. Zonulin as preheparin regulates lung permeability and activates the complement system. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Jun 15 2013;304(12):L863-872.
146. Li C, Gao M, Zhang W, et al. Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bacteria Permeation in Coronary Artery Disease. *Sci Rep*. Jun 29 2016;6:29142.
147. Wang X, Liu GJ, Gao Q, Li N, Wang RT. C-type lectin-like receptor 2 and zonulin are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. Mar 2020;141(3):250-255.
148. Esnafoglu E, Cirrik S, Ayyildiz SN, et al. Increased Serum Zonulin Levels as an Intestinal Permeability Marker in Autistic Subjects. *J Pediatr*. Sep 2017;188:240-244.
149. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. Jul 2008;135(1):194-204 e193.
150. Skardelly M, Armbruster FP, Meixensberger J, Hilbig H. Expression of Zonulin, c-kit, and Glial Fibrillary Acidic Protein in Human Gliomas. *Transl Oncol*. Aug 18 2009;2(3):117-120.
151. Roka R, Rosztoczy A, Leveque M, et al. A pilot study of fecal serine-protease activity: a pathophysiologic factor in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. May 2007;5(5):550-555.
152. Singh P, Silvester J, Chen X, et al. Serum zonulin is elevated in IBS and correlates with stool frequency in IBS-D. *United European Gastroenterol J*. Jun 2019;7(5):709-715.
153. Yonker LM, Swank Z, Gilboa T, et al. Zonulin Antagonist, Larazotide (AT1001), As an Adjuvant Treatment for Multisystem Inflammatory

- Syndrome in Children: A Case Series. *Crit Care Explor.* Feb 2022;10(2):e0641.
154. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* Jul 15 2021;131(14).
 155. Gopalakrishnan S, Tripathi A, Tamiz AP, Alkan SS, Pandey NB. Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides.* May 2012;35(1):95-101.
 156. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Jun 1 2021;320(6):G983-G989.
 157. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol.* Oct 2012;107(10):1554-1562.
 158. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett.* Jul 27 1992;307(1):97-101.
 159. Remick DG. Interleukin-8. *Crit Care Med.* Dec 2005;33(12 Suppl):S466-467.
 160. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *J Immunol.* Mar 15 2003;170(6):3369-3376.
 161. Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *Int J Inflamm.* 2011;2011:908468.
 162. Zeilhofer HU, Schorr W. Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. *Curr Opin Hematol.* May 2000;7(3):178-182.
 163. Cunha FQ, Lorenzetti BB, Poole S, Ferreira SH. Interleukin-8 as a mediator of sympathetic pain. *Br J Pharmacol.* Nov 1991;104(3):765-767.
 164. Kemeny L, Ruzicka T, Dobozy A, Michel G. Role of interleukin-8 receptor in skin. *Int Arch Allergy Immunol.* Aug 1994;104(4):317-322.
 165. Duan H, Koga T, Kohda F, Hara H, Urabe K, Furue M. Interleukin-8-positive neutrophils in psoriasis. *J Dermatol Sci.* Jun 2001;26(2):119-124.

166. Shimada T, Watanabe N, Hiraishi H, Terano A. Redox regulation of interleukin-8 expression in MKN28 cells. *Dig Dis Sci.* Feb 1999;44(2):266-273.
167. Cesta MC, Zippoli M, Marsiglia C, et al. The Role of Interleukin-8 in Lung Inflammation and Injury: Implications for the Management of COVID-19 and Hyperinflammatory Acute Respiratory Distress Syndrome. *Front Pharmacol.* 2021;12:808797.
168. Allen TC, Kurdowska A. Interleukin 8 and acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med.* Feb 2014;138(2):266-269.
169. Gur-Toy G, Lenk N, Yalcin B, Aksaray S, Alli N. Serum interleukin-8 as a serologic marker of activity in Behcet's disease. *Int J Dermatol.* Aug 2005;44(8):657-660.
170. Kaburaki T, Fujino Y, Kawashima H, et al. Plasma and whole-blood chemokine levels in patients with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* May 2003;241(5):353-358.
171. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, et al. Adamantiades-Behcet's disease: interleukin-8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. *Arch Dermatol Res.* Jun 2000;292(6):279-284.
172. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behcet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol.* Mar 2009;48(3):259-264.
173. Novak T, Hamed M, Bergmeier LA, Fortune F, Hagi-Pavli E. Saliva and Serum Cytokine Profiles During Oral Ulceration in Behcet's Disease. *Front Immunol.* 2021;12:724900.
174. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, Mizoguchi M. Interleukin 8 in Behcet's disease. *J Dermatol.* Jun 1994;21(6):397-404.
175. Qiao H, Sonoda KH, Ariyama A, Kuratomi Y, Kawano Y, Ishibashi T. CXCR2 Expression on neutrophils is upregulated during the relapsing phase of ocular Behcet disease. *Curr Eye Res.* Mar 2005;30(3):195-203.

176. Arikan S, Atalay A, Ozturk O, Duygulu S, Atalay EO. Association of single nucleotide polymorphisms in CXCR1, CXCR2 and CXCL5 with Behcet disease: a study in the Denizli province of Turkey. *Clin Exp Dermatol*. Dec 2021;46(8):1462-1470.
177. Surmiak M, Kosalka-Wegiel J, Polanski S, Sanak M. Endothelial cells response to neutrophil-derived extracellular vesicles miRNAs in anti-PR3 positive vasculitis. *Clin Exp Immunol*. May 2021;204(2):267-282.
178. Kuret T, Lakota K, Zigon P, et al. Insight into inflammatory cell and cytokine profiles in adult IgA vasculitis. *Clin Rheumatol*. Feb 2019;38(2):331-338.
179. Kimura H, Hayashi R, Tsuchida Y, et al. The role of IL-8 in skin lesions of a patient with erythema elevatum diutinum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Jun 2021;35(6):e396-e399.
180. Luca M, Huang S, Gershenwald JE, Singh RK, Reich R, Bar-Eli M. Expression of interleukin-8 by human melanoma cells up-regulates MMP-2 activity and increases tumor growth and metastasis. *Am J Pathol*. Oct 1997;151(4):1105-1113.
181. Lee YS, Choi I, Ning Y, et al. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in the tumour microenvironment promote colon cancer growth, progression and metastasis. *Br J Cancer*. May 22 2012;106(11):1833-1841.
182. Xiao P, Long X, Zhang L, et al. Neurotensin/IL-8 pathway orchestrates local inflammatory response and tumor invasion by inducing M2 polarization of Tumor-Associated macrophages and epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells. *Oncoimmunology*. 2018;7(7):e1440166.
183. Ostrand-Rosenberg S, Fenselau C. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Immune-Suppressive Cells That Impair Antitumor Immunity and Are Sculpted by Their Environment. *J Immunol*. Jan 15 2018;200(2):422-431.
184. Cheng Y, Ma XL, Wei YQ, Wei XW. Potential roles and targeted therapy of the CXCLs/CXCR2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. Apr 2019;1871(2):289-312.
185. Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. *J Immunol*. Jul 1 2008;181(1):669-679.

186. Dominguez C, McCampbell KK, David JM, Palena C. Neutralization of IL-8 decreases tumor PMN-MDSCs and reduces mesenchymalization of claudin-low triple-negative breast cancer. *JCI Insight*. Nov 2 2017;2(21).
187. Fernando RI, Castillo MD, Litzinger M, Hamilton DH, Palena C. IL-8 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of human carcinoma cells. *Cancer Res*. Aug 1 2011;71(15):5296-5306.
188. Bilusic M, Heery CR, Collins JM, et al. Phase I trial of HuMax-IL8 (BMS-986253), an anti-IL-8 monoclonal antibody, in patients with metastatic or unresectable solid tumors. *J Immunother Cancer*. Sep 5 2019;7(1):240.
189. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*. Jan 1989;18(1):21-27.
190. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand*. May 1985;43(2):121-125.
191. Brody HA, Silverman S, Jr. Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Jan 1969;27(1):27-34.
192. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behcet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 23 2020;117(25):14405-14411.
193. Lee YC, Jeong SJ, Eun YG, Song R, Oh IH. Risk of autoimmune diseases in recurrent aphthous ulcer patients: A nationwide population study. *Oral Dis*. Sep 2021;27(6):1443-1450.
194. Subramanyam RV. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking--a possible hypothesis. *Med Hypotheses*. Aug 2011;77(2):185-187.
195. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag*. Nov 22 2010;6:573-577.
196. Miller MF, Ship, II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Apr 1977;43(4):532-537.
197. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. Sep 2011;15(3):252-256.

198. Balan U, Gonsalves N, Jose M, Girish KL. Symptomatic changes of oral mucosa during normal hormonal turnover in healthy young menstruating women. *J Contemp Dent Pract.* Mar 1 2012;13(2):178-181.
199. Salas Garcia MC, Yee AL, Gilbert JA, Dsouza M. Dysbiosis in Children Born by Caesarean Section. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 3:24-32.
200. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* Jan 2019;195(1):74-85.
201. Jiao Y, Wu L, Huntington ND, Zhang X. Crosstalk Between Gut Microbiota and Innate Immunity and Its Implication in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:282.
202. Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* Feb 2013;23(2):124-127.
203. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* Sep 2019;118(9):1279-1289.
204. Slebioda Z, Krawiecka E, Szponar E, Dorocka-Bobkowska B. Haematinic deficiencies and patient clinical profiles in Polish patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *J Oral Pathol Med.* May 2018;47(5):531-537.
205. Aynali G, Ozkan M, Aynali A, et al. [The evaluation of serum vitamin B12, folic acid and hemoglobin levels in patients with recurrent minor aphthous stomatitis]. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* May-Jun 2013;23(3):148-152.
206. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* Jul 1988;66(1):41-44.
207. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* Dec 2002;33(4):872-877.
208. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Jan 2002;16(1):66-67.

209. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* May 2010;39(5):420-423.
210. Guzelcan Y, van Loon P. Vitamin B12 status in patients of Turkish and Dutch descent with depression: a comparative cross-sectional study. *Ann Gen Psychiatry.* Aug 13 2009;8:18.
211. Us D, Hascelik G. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in an Asymptomatic Turkish population. *J Infect.* Sep 1998;37(2):148-150.
212. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* Jul-Aug 2006;27(4):229-232.
213. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *FI000Res.* 2020;9.
214. Ozyurt K, Celik A, Sayarlioglu M, et al. Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* Oct 2014;43(9):691-695.
215. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* Oct 2016;16(10):626-638.
216. Raza HA, Sen P, Bhatti OA, Gupta L. Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19. *Rheumatol Int.* Aug 2021;41(8):1375-1386.
217. Qi Y, Goel R, Kim S, et al. Intestinal Permeability Biomarker Zonulin is Elevated in Healthy Aging. *J Am Med Dir Assoc.* Sep 1 2017;18(9):810 e811-810 e814.
218. Malickova K, Francova I, Lukas M, et al. Fecal zonulin is elevated in Crohn's disease and in cigarette smokers. *Pract Lab Med.* Dec 2017;9:39-44.
219. Szymanska E, Wierzbicka A, Dadalski M, Kierkus J. Fecal Zonulin as a Noninvasive Biomarker of Intestinal Permeability in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases-Correlation with Disease Activity and Fecal Calprotectin. *J Clin Med.* Aug 30 2021;10(17).

- 220.** Cardenas-Roldan J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* Mar 18 2013;11:73.

EKLER

Ek-1. Aydınlatılmış onam formu (vaka grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Rekürren Aftöz Stomatit hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “İdiopatik Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Zonulin Seviyesi ve Serum IL-8 Düzeyi ile Korelasyonu”dur.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, rekürren aftöz stomatit hastalığının sebepleri arasında bağırsak duvarındaki hücreler arasındaki sıkı bağların gevşemesi ve buna bağlı bağırsak kan dolaşımından sonra sistemik kan dolaşımına geçen vücuda yabancı antijen adı verilen proteinler tarafından bağışıklığımızın uyarılmasının olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple bu çalışmada bağırsak duvarındaki sıkı bağlantıları parçalayan bir protein olan Zonulin seviyesini serumda ölçmeyi planlıyoruz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gülsün Hazan Bozbek veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışmaya alınmanızı takiben izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden rutin tetkiklerinizin yanı sıra fazladan 2 tüp kan alınacaktır. Alınan örnekten serumunuzdaki Zonulin seviyesi immünolojik tetkikler ile belirlenecektir ve rekürren aftöz stomatit hastalarında rolü kanıtlanmış bir immün protein olan IL-8 ile kıyaslanacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gülsün Hazan Bozbek tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma

yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gülsün Hazan Bozbek’i HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinde bulabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek-2. Aydınlatılmış onam formu (kontrol grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Rekürren Aftöz Stomatit hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “İdiopatik Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Zonulin Seviyesi ve Serum Il-8 Düzeyi ile Korelasyonu”dur.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, rekürren aftöz stomatit hastalığının sebepleri arasında bağırsak duvarındaki hücreler arasındaki sıkı bağların gevşemesi ve buna bağlı bağırsak kan dolaşımından sonra sistemik kan dolaşımına geçen vücuda yabancı antijen adı verilen proteinler tarafından bağışıklığımızın uyarılmasının olduğunu düşünmekteyiz. Bu sebeple bu çalışmada bağırsak duvarındaki sıkı bağlantıları parçalayan bir protein olan Zonulin seviyesini serumda ölçmeyi planlıyoruz. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gülsün Hazan Bozbek veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışmaya alınmanızı takiben izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için sizden rutin tetkiklerinizin yanı sıra 1 tüp kan daha alınacaktır. Alınan örnekten serumunuzdaki Zonulin ve Il-8 seviyesi immünolojik tetkikler ile belirlenip rekürren aftöz stomatit hasta grubuyla karşılaştırılacaktır. Daha sonra hastalığınızın gerektirdiği tedavi ve takibe devam edilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığımız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gülsün Hazan Bozbek tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma

yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gülsün Hazan Bozbek’i HÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinde bulabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek-3. Vaka grubu değerlendirme formu**Hasta no:****Doğum tarihi:****Yaş:****Cinsiyet:****Sigara kullanımı (var/yok, varsa paket/yıl):****Sistemik hastalık Öyküsü** (Eşlik eden sistemik hastalıkların haricinde aşağıdaki sorular da yanıtlanmalıdır.):

Aktif enfeksiyon:

Malignite hikayesi:

Genital aft:

Üveit:

Papülopüstüler lezyon:

Eritema nodozum:

Vaskülit:

Tekrarlayan sulu/kanlı ishal:

Tekrarlayan karın ağrısı:

Ateş:

Kilo kaybı:

Kullandığı ilaçlar:**Doğum şekli (C/S veya normal doğum):****Anne sütü öyküsü:****1. ve 2. derece akrabalarda RAS varlığı:**

1. ve 2. derece akrabalarda otoimmün/otoinflamatuvar hastalık varlığı:

Rekürren aftöz stomatit ile ilgili sorgulama:

Tanı yaşı:

Aldığı tedavi:

Minör aft sayısı:

Major aft sayısı:

Herpetiform aft sayısı:

Yıllık aft sayısı:

Hb:

Ferritin:

Folik asit:

Vitamin B12:

Ek-4. Kontrol grubu değerlendirme formu**Hasta no:****Doğum tarihi:****Yaş:****Cinsiyet:****Sigara kullanımı (var/yok, varsa paket/yıl):****Sistemik hastalık Öyküsü** (Eşlik eden sistemik hastalıkların haricinde aşağıdaki sorular da yanıtlanmalıdır.):

Aktif enfeksiyon:

Malignite hikayesi:

Genital aft:

Üveit:

Papülopüstüler lezyon:

Eritema nodozum:

Vaskülit:

Tekrarlayan sulu/kanlı ishal:

Tekrarlayan karın ağrısı:

Ateş:

Kilo kaybı:

Cerrahi öyküsü:**Kullandığı ilaçlar:****Doğum şekli (C/S veya normal doğum):****Anne sütü öyküsü:**

1. ve 2. derece akrabalarda RAS varlığı

1. ve 2. derece akrabalarda otoimmün ve/veya otoinflamatuar hastalık varlığı:

Laboratuvar tetkik sonuçları:

Hb:

Ferritin:

Folik asit:

Vitamin B12:

