T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

REKÜRREN AFTÖZ STOMATİT HASTALARINDA SERUM MİDKİNE DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN
Dr. Ali SARICA

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından "TTU-2024-9552" proje numarası ile desteklenmiştir.

ISPARTA – 2025

BEYAN

"***Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Midkine Düzeylerinin Değerlendirilmesi***" adlı tıpta uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesine uygun olarak hazırlanmıştır.

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

Tezi Hazırlayan
Dr. Ali SARICA
İmza

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM
İmza

ÖN SÖZ

Eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini aktaran, tezimin planlanmasından sürdürülmesine her basamağında desteğini hissettiğim, bilgisi ve tecrübesine büyük saygı duyduğum değerli hocam sayın Prof. Dr. Mehmet YILDIRIM'a;

Hem tez yazım sürecimde hem uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, akademik alandaki tecrübelerini benimle paylaşan, tecrübe kazanmamız için bize her daim yol gösteren değerli hocam sayın Prof. Dr. İjlal ERTURAN'a;

Eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve her daim öğretmeye, bilgi vermeye, beceri kazandırmaya gayret gösteren, dermatolojiye hakimiyeti ve akademik disiplinine güven duyduğum değerli hocam sayın Prof. Dr. Selma KORKMAZ'a;

Bize bir rehber olarak samimiyet ve bilgelikle yol gösteren, iyi bir dermatolog olmamız için çabalayan, pek çok uzman dermatoloğun yetişmesinde emekleri olan, tecrübesine büyük saygı duyduğum değerli hocam sayın Prof. Dr. Vahide BAYSAL AKKAYA'ya;

Tez yazım sürecimde yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Duygu KUMBUL, Dr. Doğukan GÜMÜŞCAN ve Prof. Dr. Hikmet ORHAN'a;

Beraber çalışma fırsatı bulduğum, geçirdiğim zamanı güzelleştiren tüm asistan, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma;

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkıları olan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne;

Yaşamım boyunca desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi annem, babam ve kardeşime;

En büyük destekçim ve yanımda olduğunu hep hissettiren, tüm sevinç ve üzüntülerimin ortağı biricik eşim Gizem MUTLU SARICA'ya ve her hareketiyle beni çok mutlu eden canım oğlum Mehmet Alp SARICA'ya;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum…

Dr. Ali SARICA

Isparta, 2025

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... **i**

ÖN SÖZ ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **x**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Rekürren Aftöz Stomatit 3

2.1.1. Tanım 3

2.1.2. Epidemiyoloji 3

2.1.3. Etyopatogenez 4

2.1.3.1. Genetik Faktörler 4

2.1.3.2. İmmünolojik Faktörler 5

2.1.3.3. Mikrobiyal Faktörler 6

2.1.3.4. İlaçlar 7

2.1.3.5. Travma ve Lokal Faktörler 8

2.1.3.6. Sigara 8

2.1.3.7. Psikolojik Faktörler ve Stres 9

2.1.3.8. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları 10

2.1.3.9. Gıdalar ve Atopi 10

2.1.3.10. Hormonal Değişiklikler 11

2.1.3.11. Sistemik Hastalıklar 12

2.1.3.11.1. Behçet Hastalığı 12

2.1.3.11.2. Gastrointestinal Hastalıklar 13
2.1.3.11.3. PFAPA Sendromu 14
2.1.3.11.4. MAGIC Sendromu 15
2.1.3.11.5. Sweet Sendromu 15
2.1.3.11.6. Siklik Nötropeni 16
2.1.3.11.7. HIV İlişkili RAS 16
2.1.3.11.8. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) 17
2.1.3.11.9. Reiter Sendromu 17
2.1.4. Klinik Özellikler 18
2.1.5. Tanı 19
2.1.6. Ayırıcı Tanı 20
2.1.7. Tedavi 21
2.1.7.1. Topikal Tedaviler 23
2.1.7.1.1. Topikal Anestezikler 23
2.1.7.1.2. Antiinflamatuvar ve Antiseptik Ajanlar 23
2.1.7.1.3. Topikal Kortikosteroidler 24
2.1.7.1.4. Topikal Antibiyotikler 25
2.1.7.1.5. Hyalüronik Asit 25
2.1.7.1.6. Doğal Topikal Ürünler 25
2.1.7.1.7. Lazer Tedavisi 26
2.1.7.2. Sistemik Tedaviler 26
2.1.7.2.1. Sistemik Kortikosteroidler 27
2.1.7.2.2. Montelukast 27
2.1.7.2.3. Sistemik İmmünomodülatörler 27
2.1.7.2.4. Sistemik Antibiyotikler ve Antimikrobiyaller 29
2.1.7.2.5. Antimetabolitler 30

2.1.7.2.6. Kalsinörin İnhibitörleri 30
2.1.7.2.7. Alkilleyici Ajanlar 30
2.1.7.2.8. İnterferon Alfa 31
2.1.7.2.9. TNF Alfa İnhibitörleri 31
2.1.7.2.10. Fosfodiesteraz 4 İnhibitörleri 31
2.1.7.2.11. Diğer Sistemik Tedaviler 32
2.2. Midkine 32
2.2.1. Midkine ve İnflamasyon 35
2.2.2. Midkine ve Apoptoz 35
2.2.3. Midkine ve Merkezi Sinir Sistemi 35
2.2.4. Midkine ve Kanser 36
2.2.5. Midkine'nin Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar ile İlişkisi 37
2.2.6. Midkine ve Deri Hastalıkları 37
2.2.7. Midkine'nin Terapötik Hedef Olarak Kullanımı 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 40
3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi 40
3.2. Verilerin Toplanması 40
3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri 41
3.4. Kan Numunelerinin Alınması ve Hazırlanması 42
3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar 42
3.6. Kullanılan Kitler 43
3.7. Biyokimyasal Analizler 43
3.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi 43
3.7.2. Serum Midkine Düzeyinin Ölçümü 44
3.8. İstatistiksel Analizler 44
4. BULGULAR 46

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri 46
4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Hb, hs-CRP ve Serum Demir, Ferritin, Vitamin B12, Folat Değerleri 52
4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Midkine Değerleri 56
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun İkili Korelasyon Analizleri 59
4.5. Serum Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi 59
5. TARTIŞMA 61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 72
ÖZET 74
ABSTRACT 75
KAYNAKLAR 76

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALK : Anaplastik Lenfoma Kinaz

CMV : Sitomegalovirüs

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron Sülfat

EDTA : Etilendiamintetra-asetik asit

FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

Hb : Hemoglobin

HHV : Human Herpes Virüs

HIF-1α : Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1 alfa

HIV : İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü

HLA : İnsan Lökosit Antijeni

HS : Hidradenitis Süppurativa

hs-CRP : Yüksek Sensitiveli C-Reaktif Protein

HSP : Isı Şok Proteini

IL : İnterlökin

İBH : İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

LPS : Lipopolisakkarit

LRP : Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein

Midkine : Metin içerisinde Midkin olarak telaffuz edilecektir.

NAC : N-asetilsistein

Nd:YAG : Neodimyum Katkılı İtriyum Alüminyum Garnet

NK : Doğal Katil Hücreler

Notch2 : Nörojenik Lokus Çentik Homolog Protein 2

NSAİİ : Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç

PASI : Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi

PDE4 : Fosfodiesteraz 4

PTP-ζ : Reseptör Tipi Tirozin Protein Fosfataz Zeta

RAS : Rekürren Aftöz Stomatit

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SLS : Sodyum Lauril Sülfat

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TCR : T Hücre Reseptörü

Th : Yardımcı T Hücre

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VZV : Varisella Zoster Virüs

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Midkine Reseptörleri ve Etkileri 34

Şekil 4.1. Sigara Kullanımının Gruplara Göre Dağılımı 47

Şekil 4.2. Hastaların Belirttikleri Tetikleyici Faktörler..... 48

Şekil 4.3. Aktif Hasta Grubunda Aft Yerleşim Yerleri..... 50

Şekil 4.4. Gruplara Göre Serum Midkine Düzeyleri 56

Şekil 4.5. Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi..... 60

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı..... 46

Tablo 4.2. Sigara Kullanımının Gruplara Göre Dağılımı 47

Tablo 4.3. Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Başlangıç Yaşı 49

Tablo 4.4. Hasta Grubunda Yıllık Atak Sayısı 49

Tablo 4.5. Hasta Grubunda Görülen Aftların Klinik Özellikleri 50

Tablo 4.6. Hasta Grubunda RAS Aile Öyküsü ve Yıllık Atak Sayısı..... 51

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubunda Günlük Diş Fırçalama Sıklığı..... 52

Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Grubunda Hb Ortalamaları..... 52

Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Ferritin Ortalamaları 53

Tablo 4.10. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Demir Ortalamaları..... 54

Tablo 4.11. Hasta ve Kontrol Grubunda hs-CRP Ortalamaları 54

Tablo 4.12. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Vitamin B12 Ortalamaları 55

Tablo 4.13. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Folat Ortalamaları..... 55

Tablo 4.14. Serum Midkine Ölçümlerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması..... 57

Tablo 4.15. Tüm Popülasyonda Serum Midkine Ortalaması ve Sigara Kullanımı ... 57

Tablo 4.16. Hasta Grubunda Klinik Alt Tipe Göre Serum Midkine Ortalamaları 58

Tablo 4.17. Serum Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi..... 59

1. GİRİŞ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral mukozanın ağrılı, tekrarlayan, tek veya çoklu ülserasyonları ile karakterize inflamatuar bir hastalığıdır. 2 ila 48 saat süren tipik bir yanma hissi ile başlayan aft, üzeri sarımsı gri bir psödo-membran ile kaplı nekrotik merkezli bir ülserle karakterizedir ve merkezinden çevreye doğru büyür. Aftın iyileşmesi kenarlardan başlayan epitelizasyon ile 7-14 gün içinde sağlanır. Genel popülasyonda RAS prevalansı %5 ile 25 arasında değişmektedir (1, 2).

Rekürren aftöz stomatitte tetikleyici faktörler [genetik yatkınlık, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, gıda alerjileri, vitamin ve mikro element eksiklikleri, sistemik hastalıklar (örn. çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit), artan oksidatif stres, hormonal bozukluklar, mekanik yaralanmalar ve anksiyete] potansiyel olarak gösterilmiş olsa da etyopatogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Genetik olarak yatkın kişilerde, bilinmeyen tetikleyici faktörlerin etkisi, oral mukozanın seçilmiş bölgelerine yönelik proinflamatuar sitokinleri tetikleyerek lökosit infiltrasyonuna sebep olur. RAS'ta Th1 tipi hiperimmün yanıtın, ülserasyonlardan önce gelen inflamatuar reaksiyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir (3, 4).

Midkine, heparin bağlayıcı büyüme faktörü ailesinin kurucu üyesidir. Midkine; böbrek, bağırsak, tiroid, bronş epiteli, epidermis, lenfositler ve makrofajlar gibi dokularda eksprese edilir. Midkine'nin nöronların gelişimi, hasarlı dokuların onarımı, inflamatuar hastalıklar ve maligniteler gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde inflamatuar hücrelerin bölgeye toplanmasını sağlayarak düzenleyici görev yaptığı gösterilmiştir. Midkine'nin ekspresyonu, naif Th hücrelerine kıyasla Th1 hücrelerinde güçlü bir şekilde artmıştır; bu da midkine'nin Th1 hücresi kaynaklı otoimmün hastalıklar için umut verici bir terapötik hedef olduğunu ortaya koymaktadır (5).

Otoimmün bir hastalık olan sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında midkine serum seviyeleri, aktif hastalık ve remisyon arasında anlamlı bir fark yaratmış; yüksek serum midkine seviyesinin hastalık aktivitesinin bir belirteci olabileceği ve SLE patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (6). Benzer şekilde, psöriazis hastalarında yapılan bir çalışmada kontrol deneklerine kıyasla serum

midkine düzeylerinin yükseldiği ve midkine düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (7). Hidradenitis süpürativa hastalarında yapılan başka bir çalışmada ise kontrollere kıyasla hastalarda serum midkine seviyelerinde artış bulunmuş ancak hastalığın şiddeti ile midkine düzeyleri arasında bir farklılık gösterilememiştir (8).

Rekürren aftöz stomatitin oral mukozayı ilgilendiren inflamatuar bir hastalık olması ve etyopatogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle Th 1 aracılı hastalıklar ile ilişkisi gösterilen midkine ile ilişkisini ortaya koymak; hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, etyopatogenezin aydınlatılabilmesi ve ileride geliştirilmesi muhtemel olan midkine'e karşı antikorların RAS tedavisinde kullanılabilmesi açısından önemli olabilir. Yaptığımız literatür taramasında, RAS ile midkine düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu doğrultuda çalışmamız, literatürdeki bu boşluğu doldurmayı ve konuya özgün bir katkı sunmayı amaçlamaktadır. Araştırmamız kapsamında, RAS tanılı bireyler ile sağlıklı kontrollerin serum midkine düzeylerinin karşılaştırılması; ayrıca midkine düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Rekürren Aftöz Stomatit

2.1.1. Tanım

Rekürren aftöz stomatit, yaygın olarak aftöz ülser olarak bilinir ve ağız mukozasının en yaygın hastalığıdır (1). Aft terimi, Yunanca 'aphtha' kelimesinden türetilmiş olup, mukozal yüzeyde oluşan ülseratif lezyonları ifade eder. Stomatit ise ağız mukozasının inflamatuar süreçler sonucunda gelişen enflamasyonunu tanımlayan bir terimdir (9). Aftöz ülser ağrılı, yuvarlak, sığ ülserler olarak kendini gösterir, keskin sınırlı eritematöz kenar ve sarımsı-gri psödomembranöz merkez içerir. Ülser ortaya çıkmadan önce 2 ila 48 saat süren karakteristik bir prodromal yanma hissine sahiptir. Yaklaşık 10 gün içerisinde epitelize olarak iyileşmektedir (10). Rekürren aftöz stomatit, otoinflamatuvar veya otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebileceği gibi, çoğunlukla idiopatik etyolojiye sahiptir. Bu nedenle, literatürde RAS terimi genellikle idiopatik RAS ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Rekürren aftöz stomatit oral mukozanın en yaygın hastalığıdır. Dünya genelinde insanların yaklaşık %25'i RAS'tan muzdariptir (11). Ancak görülme sıklığı, incelenen etnik ve sosyoekonomik gruplara bağlı olarak %5 ile %50 arasında değişmektedir (12). Kadınlarda daha sık görülür ve ülserler genellikle yaşamın ikinci on yılında başlar (13).

Rekürren aftöz stomatit gelişimi ile ailede RAS öyküsü, diyabet, diş teli veya protez kullanımı, ağız travması, sodyum lauril sülfat içeren diş macunları, uyku eksikliği, stres, adet dönemi, belirli yiyecek ve içeceklerin tüketimi, yüksek sosyoekonomik düzey ve kadın cinsiyet arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, sigara içmeyen bireylerde RAS görülme sıklığının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (14).

Çocuklarda RAS prevalansı ebeveynlerden birinde veya her ikisinde RAS bulunmasıyla ilişkili olarak %39'a kadar çıkabilir (15). Her iki ebeveyninde de RAS

olan çocuklarda hastalığın gelişme riski %90 iken, ebeveynlerinde RAS olmayan çocuklarda bu risk %20'ye düşmektedir (16). Tıp ve diş hekimliği öğrencileri gibi belirli gruplarda RAS görülme sıklığı %50 ile %60'a kadar ulaşabilmektedir. Başlangıç yaşı genellikle 10 ile 19 yaş arasındadır. Çocukluk ve ergenlikten sonra coğrafya, yaş, cinsiyet veya ırkla ilgili olmaksızın yaşam süresi boyunca devam edebilir (17).

2.1.3. Etyopatogenez

Rekürren aftöz stomatitin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte lokal, sistemik, immünolojik, genetik, alerjik, beslenme ve mikrobiyal faktörlerin etken olduğu ileri sürülmektedir (18).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Etiyolojide genetik yatkınlığın rolü ilk kez 1965 yılında Ship ve 1977 yılında Miller ve arkadaşları tarafından öne sürülmüş olup, kalıtımın otozomal resesif veya multigenik bir modelle aktarıldığı ve çevresel faktörlerin bu süreci etkileyebileceği belirtilmiştir (19, 20).

Epidemiyolojik çalışmalarda RAS olgularının %24-46'sında pozitif aile öyküsü bildirilmiştir (2, 21). Safadi'ye göre ise, incelenen 684 Ürdünlü RAS hastasının %66,4'ünde pozitif aile öyküsü bulunmuştur (22). Ebeveynlerde aft bulunması, çocuklarında RAS gelişme riskini ve hastalığın seyrini önemli ölçüde etkiler. Her iki ebeveyni de aft olan bir çocukta RAS gelişme riski %90'a ulaşırken, sağlıklı ebeveynlere sahip çocuklarda bu riskin %20 olduğu tahmin edilmektedir (23). Ailesinde RAS öyküsü olan kişilerde, ailesinde RAS öyküsü olmayan kişilere göre hastalığın daha şiddetli ve daha sık tekrarlayan tipinin gelişme olasılığı daha yüksektir (19, 20). Aile ve ikiz çalışmaları, RAS gelişiminde genetik yatkınlıkların rolünü doğrulamaktadır. Ayrıca, hastalığın ortaya çıkma riski monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur (24).

İnsan lökosit antijeni (HLA), 6. kromozomun p21.3 lokusunda yer almakta olup, klasik HLA sınıf I ve HLA sınıf II genlerini içermektedir. Bu genlerin kalıtımı, çeşitli otoinflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde genetik

predispozisyonun önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. Hastalarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında HLA-A33, HLA-B35, HLA-B81, HLA-B12, HLA-DR7 ve HLA-DR5 insidansı daha yüksek iken HLA-B5 ve HLA-DR4 insidansının daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (25-27). 29 aile ile yapılan bir çalışmada RAS grubunda en sık HLA aleli %6.6 ile A*03B*07DRB1*13 olarak bulunmuş, ancak RAS'a yatkınlığın özel bir haplotiple ilişkili olmadığı belirtilmiştir (28).

2.1.3.2. İmmünolojik Faktörler

Aftöz ülserin, ağız mukozasının belirli bölgelerine karşı artan immünolojik reaksiyona yanıt olarak geliştiği bulunmuştur. Bu reaksiyon, bazı bağışıklık süreçlerini aktive eden sitokin kaskadı düzgün başlatılmadığında ortaya çıkar (29, 30). Rekürren aftöz stomatit hastalarında bağışıklık sisteminin işlevinin, viral ve bakteriyel antijenler veya stres gibi henüz tanımlanmamış bir tetikleyici faktöre yanıt olarak bozulduğu bulunmuştur. Ayrıca birçok raporda gelişiminde otoimmünizasyonun rolü vurgulanmıştır (29, 31). Hastalarda, hem doğal hem de kazanılmış (hümoral ve hücresel) bağışıklık bozulabilir; bu durum, nötrofillerin aktifleşmesi ve aşırı tepki vermesi, kompleman sistemi bileşenlerinin konsantrasyonunun yükselmesi, doğal katil (NK) hücrelerinin ve B lenfositlerinin sayısının artması, CD4/CD8 oranının bozulması ve periferik kanda CD25 ve T hücre reseptörü (TCR) sayısının artması ile kendini gösterir (32, 33). Pek çok yazar tarafından Th1 tipi immünolojik yanıtın RAS gelişiminde önemli rol oynadığı ileri sürülmektedir (29, 30, 34). Benzer şekilde Albanidou-Farmaki ve ark., RAS hastalarının periferik kanında sağlıklı kontrollere kıyasla proinflamatuar sitokinler (IL-2, IL 12 ve IFN-gama) üretebilen T lenfositlerin sayısının arttığını ve IL-10 üreten hücrelerin sayısının azaldığını bulmuşlardır (35).

Rekürren aftöz stomatit hastalarının oral mukozasında anti-inflamatuar sitokin ekspresyonunun azalmasının yanı sıra, ısı şok proteini 27 (HSP-27) ekspresyonunda da belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir. HSP-27 seviyelerindeki bu azalma, inflamatuar yanıtın şiddetlenmesine katkıda bulunabilmektedir (36). Sigara içenlerde ısı şoku proteini düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür ve bu durum, sigara içenlerde aft görülme sıklığının içmeyenlere göre daha düşük olmasını kısmen açıklayabilir (36).

Buno ve ark. RAS'lı hastaların ağız mukozasında proinflamatuar sitokinlerin konsantrasyonunu doğrudan belirlemeye çalışmışlar ve incelenen grupta sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında IL-2, IL-4, IL-5, IFN-gama ve TNF-alfa seviyelerinin anlamlı derecede arttığını ve antiinflamatuar sitokin olan IL-10 konsantrasyonunun azaldığını göstermişlerdir. Ancak aynı çalışmada Th2 sitokinleri olan IL-4 ve IL-5 düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir (37).

Nowak ve Gorska tarafından gerçekleştirilen çalışmada, RAS'lı hastalar ile sağlıklı bireylerin periferik kan ve tükürük örneklerindeki IL-2 konsantrasyonları karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularına göre, RAS hastalarının periferik kanında bu proinflamatuar sitokinin seviyesinde anlamlı bir artış gözlenirken, tükürükte istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır (3).

Çalışmaların sonuçları, immünolojik bozuklukların RAS etiyopatogenezindeki kritik rolünü doğrulamaktadır. Elde edilen sonuçlar, RAS'lı hastalarda bazı tetikleyici faktörlere yanıt olarak bağışıklık sisteminin aşırı tepki vermesinin en azından kısmen genetik yatkınlıkla ilişkili olduğu tezini desteklemektedir. Genetik yatkınlığa ise sitokin kodlayan genlerdeki çeşitli polimorfizmler neden olmaktadır (3).

2.1.3.3. Mikrobiyal Faktörler

Kültüre dayalı tekniklerle yapılan araştırmalarda, çeşitli bakteri türlerinin RAS'taki rolü üzerine çalışılmıştır.

H. pylori ile RAS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu ilişkiyi desteklemeyen araştırmalar da bulunmaktadır (39). Bu nedenle, H. pylori'nin RAS patogenezindeki rolü halen netlik kazanmamış ve tartışmalı bir konu olarak değerlendirilmektedir.

Birçok streptokok türünün RAS gelişiminde rol oynadığından şüphelenilmiştir ve bunun nedeninin streptokokal HSP'lerin otoimmün reaksiyonunun sonucu olduğu öne sürülmüştür (38, 39). Bu araştırmalara rağmen, streptokok enfeksiyonu ve RAS arasında kesin bir bağlantı gösterilememiştir (40).

Bankvall ve ark., 60 sağlıklı ve 60 RAS hastasının mikrobiyomlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında RAS'ta rol oynayabilecek temel patojenler arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır (41). Seoudi ve ark. tarafından yapılan çalışmada,

26 sağlıklı birey ve 8 RAS hastasının tükürük mikrobiyomu incelenmiş olup, RAS hastalarında Rothia, Neisseria ve Veillonella türlerinin seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (42). Kim ve ark., 18 RAS hastası ve 18 sağlıklı kontrolün oral mukoza mikrobiyomlarını karşılaştırmış ve Streptococcus salivarius seviyelerindeki azalma ile Acinetobacter johnsonii seviyelerindeki artışın RAS gelişimi ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (43). Ancak bu araştırmaların küçük örneklem boyutu olması ve tekniksel bazı eksiklikleri nedeniyle RAS hastalarında oral mukoza mikrobiyotasının daha ayrıntılı incelenmesi gereklidir (40). Son olarak yapılan bir çalışma ise oral mikrobiyota disbiyozu ile RAS'ın başlangıcı ve ilerlemesi arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermiştir (44).

Etiyolojide viral etkenlerin incelendiği araştırmalar da yapılmıştır. Pedersen ve ark. VZV ve CMV enfeksiyonunun yeniden aktivasyonu ile RAS arasında pozitif ilişki göstermişlerdir (45). Ayrıca RAS'lı 21 hastaya ait 6 biyopside HHV-6 DNA'sının bulunması, bu virüsün RAS'ta olası bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (46). Başka bir çalışmada ise serolojik araştırma sonucunda, RAS'ta etiyolojik ajan olarak CMV ve VZV'yi destekleyecek kanıt bulunamamıştır. Ancak oral kavitede HHV-6 enfeksiyonunun klinik belirtileri olmasa da RAS'ın HHV-6 reaktivasyonunun sonuçlarından biri olabileceği üzerinde durulmuştur (47).

Sonuçta RAS'ın mikrobiyal etiyolojisine yönelik bilgiler kesin değildir ve son dönemde oral disbiyoz üzerinde durulmaktadır bunun yanında viral faktörlerin RAS etiyolojisinde yer alması ihtimali daha düşük bir olasılık olarak dikkat çekmektedir.

2.1.3.4. İlaçlar

Rekürren aftöz stomatit ile çeşitli ilaçlar arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcut olmakla birlikte, literatürde RAS'a neden olabileceği gösterilen ilaç sayısı oldukça sınırlıdır.

Boulinguez ve ark. çalışmalarında, aftöz ülserlerin NSAİİ ve beta bloker maruziyeti ile ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (48). Benzer şekilde başka çalışmalarda da NSAİİ kullanan kişilerde RAS sıklığında artış görüldüğüne dikkat çekilmiştir (49, 50).

Kalsiyum kanal blokörü grubundan olan nikorandil ve RAS ilişkisini gösteren çokça araştırma mevcuttur. Son olarak Japonya'da yapılan bir çalışmada nikorandil ile ilişkili ülserlerin tek veya çok sayıda, sıklıkla dil üzerinde, derin, geniş ve iyi sınırlı ülserler olduğu üzerinde durulmuştur (51).

Sonuç olarak ilaç ile ilişkili RAS genellikle ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır ve ilacın kesilmesiyle gerileme eğilimi göstermektedir (9).

2.1.3.5. Travma ve Lokal Faktörler

Travma; ödem ve submukozal ekstraselüler matriksin artan viskozitesiyle ilişkili erken hücresel inflamasyona neden olarak RAS'a yatkınlık yaratır (18).

Hastaların bir grubu travma bölgelerinde aft geliştirmeye yatkındır. Anestezik enjeksiyonlar, sert yiyecekler, diş fırçalama ve diş tedavisi gibi lokal travmaların bu hastalarda aftöz ülserasyonu tetikleyebildiği gösterilmiştir (2, 52). Ancak mukozal keratinizasyonun mevcut olduğu yerlerde RAS nadirdir (53).

Ayrıca, tükürükteki pH ve kortizol düzeyindeki değişikliklerin tükürüğün lokal özelliklerini etkilediği ve bu durumun RAS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (54). Bununla birlikte, tükürükte bulunan TNF-alfa ve nitrik oksidin de RAS oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (55, 56).

Sodyum lauril sülfat (SLS) içeren diş macunu kullanımı sonucu RAS sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Bu etkinin temel mekanizması olarak, SLS'nin oral mukozadaki müsin tabakasına zarar vererek bariyer fonksiyonunu bozması gösterilmiştir (57). Ayrıca SLS içermeyen diş macunlarının, SLS içerenlere göre RAS'lı hastalarda ülser sayısını, süresini ve ağrısını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (58). Ancak, başka bir çalışmada SLS'nin RAS sıklığında veya şiddetinde önemli değişiklik yaptığına dair kanıt gözlemlenmemiştir (59). Diş macunlarında SLS'nin yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alındığında, RAS gelişimindeki primer etiyolojik faktör olması düşük olasılıklı görünmektedir (53).

2.1.3.6. Sigara

Birçok araştırma, sigara içen bireylerde RAS insidansının anlamlı derecede azaldığını ortaya koymuştur (4, 60, 61).

Sigara içmenin RAS üzerindeki koruyucu etkisine dair elde edilen veriler, özellikle potansiyel mekanizmalar açısından tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, bu koruyucu etkinin sigara içenlerde ağız mukozasında artan keratinizasyon ile bağlantılı olduğunu ve bu keratin tabakasının travmalara ve patojenlere karşı mekanik ve kimyasal bir savunma bariyeri sağladığını ileri sürmüşlerdir (62, 63).

Buna karşın, bazı çalışmalarda nikotinin sigara içenlerde RAS sıklığındaki azalmadan sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Bu mekanizma, nikotinin hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseni aracılığıyla adrenal steroid üretimini inhibe etmesi ve makrofajlar üzerindeki doğrudan etkisiyle TNF-α, IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin üretimini azaltarak inflamasyonu baskılaması ile açıklanmıştır (4, 64).

Ayrıca sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha az psikolojik stres yaşayabileceği ve bu psikolojik tetikleyicilerin yokluğu nedeniyle RAS sıklığının azalmış olabileceği de ileri sürülmüştür (53).

Wang ve ark. yaptıkları araştırmada; sigara içmenin oral mikrobiyotada değişikliklere neden olduğunu ve bu değişikliklerin RAS patogenezine zıt etki yaratabileceğine dikkat çekmişlerdir (60).

2.1.3.7. Psikolojik Faktörler ve Stres

Depresyon, anksiyete ve stres ile RAS arasındaki pozitif ilişkinin gösterildiği çalışmalar mevcuttur (65-68). Bu çalışmalardan bazılarında, depresyonun RAS'taki ağrı şiddetini artırdığı ve semptomların daha belirgin hale gelmesine yol açtığı vurgulanmıştır (65).

Depresyon ve RAS arasındaki patofizyolojik ilişkiyi açıklamak için çeşitli hipotezler önerilmiştir. Bir hipotez; stres ve depresyonun dil, dudak ve yanak ısırma gibi tekrarlayan davranışları tetikleyebileceğini, bu davranışların ise travmalara yol açarak, bireyin RAS'a yatkınlığını artırabileceğini öne sürmektedir (69). Başka bir hipoteze göre ise, ruhsal sağlık sorunları yaşayan hastalarda, RAS'a yol açabilecek bağışıklık sistemi değişiklikleri meydana gelmektedir (70).

2.1.3.8. Hematolojik Eksiklikler ve Beslenme Bozuklukları

Çeşitli yazarlar tarafından demir, folik asit, B grubu vitaminleri ve çinko eksikliklerinin, RAS etiyolojisindeki rolü bildirilmiş olmakla birlikte, sonuçlar hala belirsizliğini korumaktadır.

Literatürde pek çok çalışmada RAS hastalarında kontrol grubuna göre anemi, demir eksikliği, folik asit eksikliği ve B12 vitamini eksikliğinin anlamlı derecede daha yüksek sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (71-73). Demir eksikliği, ağız mukozasının incelmesine neden olarak bariyer fonksiyonunu zayıflatır ve aft oluşumuna yatkınlığı artırabilir. Ayrıca demir, sitokin üretiminde kritik bir rol oynar; dolayısıyla demir eksikliğine bağlı sitokin dengesizliği, RAS gelişiminde önemli bir etyopatogenetik mekanizma olarak kabul edilmektedir. Ayrıca B12 vitamini eksikliği de mukozal atrofiye yol açabilir ve lenfositlerin işlevini bozabilir (74). Öte yandan bazı yazarlar RAS ile hematolojik eksiklikler arasında anlamlı bir korelasyon gösterememiştir (75-77).

Etiyolojide vitamin ve mikroelement eksiklikleri de rol oynayabilir (3). Ancak Köybaşı ve ark.'na benzer şekilde Koparal ve ark. kalsiyum, fosfor ve magnezyum düzeyleri açısından hastalar ve kontroller arasında bir fark gözlemlememişlerdir (78, 79).

Çok sayıda çalışmada düşük serum çinko düzeyleri ile RAS insidansı arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (80-82). Buna neden olarak da çinko eksikliğinde sitokin üretiminin bozulması gösterilmiştir. Pang ve ark. RAS tanısı konulan 75 olguyu inceledikleri çalışmalarında, hastaların serum çinko düzeylerini normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte alt sınıra yakın bulmuşlardır (83).

2.1.3.9. Gıdalar ve Atopi

Bazı araştırmacılar ülserlerin başlangıcını inek sütü, gluten, çikolata, fındık, peynir, tatlandırıcılar ve koruyucu maddeler gibi belirli gıdalara maruz kalmaya bağlamışlardır (84, 85). Başka çalışmalarda ise; domates, portakal, limon ve ananas gibi yiyeceklerin proinflamatuar kaskadı başlatarak RAS'a yol açabileceği ileri sürülmüştür (86).

Çin'de yapılan bir çalışmada ise, meyve tüketiminin ve su içmenin RAS'a karşı potansiyel olarak koruyucu olabileceği vurgulanmıştır. Bu duruma neden olarak meyve ve su tüketiminin oral mikrobiyotanın içeriğini düzenlemesi ve B12 vitamini, folat gibi besin öğelerinin kan konsantrasyonunu değiştirerek RAS riskini dolaylı olarak azaltabilmesi gösterilmiştir (87).

Besin intoleransı ise atopi ile ilişkilidir. RAS ve atopi ilişkisini inceleyen araştırmalarda sonuçlar çelişkilidir. Veller-Fornasa ve ark.'nın çalışmasında RAS hastalarında atopik semptomların yaygınlığının anlamlı düzeyde yüksek bulunması, RAS'ın atopik bir zemine sahip olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (88). Oysaki Wray ve ark. RAS hastalarında atopi görülme sıklığında normal popülasyona göre anlamlı fark bulamamışlardır (89).

2.1.3.10. Hormonal Değişiklikler

Cinsiyet hormonlarının diğer otoimmün hastalıklar üzerindeki etkisi bilinmektedir. Bununla bağlantılı olarak hormonların RAS etiyolojisindeki etkileri farklı mekanizmalar üzerinden açıklanabilir. Örneğin; steroid yapıdaki hormonlar lenfositlerin DNA'sını etkileyebilir ve fonksiyonlarını değiştirerek immun sistem üzerinde etki gösterebilir. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) sitokin salınımını düzenleyebilir. Testosteron, anti-inflamatuar etkilere sahiptir. Progesteron ise prostaglandin gibi medyatörleri etkileyebilen doğal bir bağışıklık baskılayıcıdır (90, 91).

Kadınların otoimmün hastalıklara yatkınlığı da hormonal farklılıklara bağlanabilir (92). Ergenlik, gebelik, menstruel döngünün farklı evreleri ve menopoz gibi dönemlerde cinsiyet hormonlarındaki dalgalanmalardan ağız mukozası etkilenebilir (93).

Bazıları çelişkili olmakla birlikte çeşitli çalışmalar, RAS'lı kadınların bir kısmında adet başlangıcı ve döngünün luteal fazı ile ilişkili döngüsel ağız ülserasyonları gelişebileceğini göstermektedir. Örneğin, adetten birkaç gün önce RAS görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (94). Benzer şekilde progesteron artışının önemli rol oynadığı luteal fazda RAS lezyonlarının daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (95). Ancak başka çalışmalar ise luteal faz ile RAS arasında

herhangi bir ilişki ortaya koyamamıştır. Üstelik, hafif ve şiddetli RAS'lı hastalarda düşük progesteron seviyesi bildirmişlerdir (96, 97).

Lavaee ve ark. ise menopoza girmemiş RAS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anormal progesteron ve testosteron; ayrıca azalmış DHEA-S seviyesi tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada RAS sıklığı ile hormon düzeyleri arasında da ilişki bulunamamıştır (98).

2.1.3.11. Sistemik Hastalıklar

Aftöz ülserlerin görülebileceği hastalıklar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

2.1.3.11.1. Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı ağırlıklı olarak Akdeniz, Orta Doğu ve Japonya kökenli genç erkeklerde görülen, multisistemik bir vaskülit tablosudur. Hastalık başlangıçta, minör tip RAS, genital ülserler ve oküler tutulumdan oluşan klasik triad ile tanımlanmıştır. Ancak zamanla tanı koymada daha sistematik bir yaklaşım gereksinimi doğmuş ve bu amaçla bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemine göre:

Oküler tutulum, oral aftlar ve genital ülserler 2'şer puan; dermatolojik bulgular, nörolojik tutulum, vasküler bulgular ve pozitif paterji testi ise 1'er puan olarak değerlendirilir. Toplamda 4 ve üzeri puan alınması, Behçet hastalığı tanısını destekleyici niteliktedir (99).

Behçet hastalığında oral ülserasyonlar, hastaların yaklaşık %99'unda görülmekte olup, olguların %67'sinde ilk belirti olarak ortaya çıkmaktadır (100). Bu ülserasyonlar minör, majör ve herpetiform tipte olabilir. Ancak, Behçet hastalığındaki oral ülserleri idiopatik RAS ile klinik olarak kesin biçimde ayıran özgün bir özellik bulunmamaktadır (101). Bununla birlikte, Behçet hastalığı tanısını destekleyen bazı oral bulgular mevcuttur. Bunlar arasında: Ülser sayısının altıdan fazla olması, farklı klinik varyantların eşzamanlı bulunması (örneğin minör ve majör ülserlerin birlikte görülmesi), yaygın mukozal enantem, yumuşak damak ve orofaringeal bölge tutulumlarının olması sayılabilir (102).

Behçet hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında RAS görülme sıklığının artmış olduğu bildirilmiştir (103). Bu bulgu, her iki hastalığın genetik bir

zemin üzerinde benzer immünolojik mekanizmaları paylaşabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca RAS'ta, Behçet hastalığında saptanan bazı immünolojik düzensizliklerin benzerlerine de rastlanmaktadır. Bununla birlikte, bu immünolojik anomaliler Behçet hastalığına özgü tabloyu bütünüyle açıklayacak düzeyde değildir. Bu nedenle, RAS'ın bazı olgularda Behçet hastalığına dönüşüp dönüşmediği ya da bu iki tablonun spektrum içerisinde yer alan farklı klinik formlar olup olmadığı halen netlik kazanmamıştır (104). Sonuç olarak, RAS ve Behçet hastalığı arasındaki sınır, tahmin edilenden daha geçirgen olabilir. Bu nedenle, RAS tanısı alan ancak atipik bulgular gösteren hastaların uzun dönem izlenmesi; özellikle sistemik semptomlar gelişip gelişmediğinin değerlendirilmesi, erken Behçet tanısı açısından önem taşımaktadır.

2.1.3.11.2. Gastrointestinal Hastalıklar

Dirençli ve tekrarlayan oral aftöz ülserasyonların varlığı, çölyak veya inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi altta yatan bir hastalığın varlığına işaret edebilir (105).

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde, diyetle alınan glutenin tetiklediği, ince bağırsakta gelişen kronik ve immün aracılı bir enteropatidir. Hastalık, yalnızca klasik gastrointestinal semptomlarla sınırlı kalmayıp; atipik, sessiz (asemptomatik) veya latent formlarda da kendini gösterebilir. Bu durum, tanının gecikmesine veya gözden kaçmasına yol açabilir (106).

Bu atipik sunumlar arasında yer alan RAS, bazı çölyak hastalarında hastalığın ilk ve tek semptomu olabilir. Nitekim literatürde, RAS'ın çölyak hastalarının yaklaşık %5'inde izole bulgu olarak saptandığı bildirilmiştir (107). Öte yandan, RAS tanısı alan bireylerde çölyak hastalığının görülme sıklığı ise farklı çalışmalarda %0 ile %31 arasında değişen oranlarla rapor edilmiştir. Bu geniş aralık, çalışma popülasyonları, tanı kriterleri ve serolojik testlerin farklılığına bağlı olarak açıklanabilir (107-109).

Çölyak hastalığında RAS gelişim mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde, birkaç olası mekanizma üzerinde durulmaktadır. Bunlardan biri, glutene karşı gelişen immün yanıtın mukozal inflamasyonu tetiklemesi

ve bu yolla oral ülserasyona yol açmasıdır. Bir diğer olasılık ise, tedavi edilmemiş çölyak hastalarında sıkça görülen demir, folik asit ve B12 vitamini eksikliklerinin, oral mukozanın bütünlüğünü bozarak RAS oluşumuna zemin hazırlamasıdır. Ayrıca, ince bağırsakta gelişen malabsorpsiyon sonucu ortaya çıkan eser element eksikliklerinin de RAS ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (110).

İnflamatuar bağırsak hastalıkları (İBH), başlıca Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olmak üzere, primer olarak gastrointestinal sistemi tutan kronik inflamatuar hastalıklar grubudur. Bu hastalıklar, yalnızca bağırsakla sınırlı kalmayıp sıklıkla ekstraintestinal bulgularla da seyredebilir. Bu bulgular arasında dermatolojik, oküler, hepatobiliyer ve oral belirtiler yer almaktadır. İBH'li hastalarda görülen oral ülserasyonlar, bazı olgularda gastrointestinal semptomlardan önce ortaya çıkan ilk klinik belirti olabilir. Literatürde, ülseratif kolitli hastaların yaklaşık %10'unda, Crohn hastalarının ise %20–30'unda RAS saptandığı bildirilmiştir (111). İBH ile RAS arasındaki ilişkinin patogenezi kesin olarak açıklanamamış olsa da öne çıkan hipotezlerden biri, bağırsak mukozasının gıda ve çevresel antijenlere karşı toleranssızlığına bağlı gelişen immün yanıt bozukluğudur. Bu disfonksiyon, hem intestinal hem de oral mukozada benzer inflamatuar yanıtları tetikleyerek RAS gelişimine katkı sağlayabilir (105).

2.1.3.11.3. PFAPA Sendromu

PFAPA sendromu (Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit), ilk olarak 1987 yılında Marshall ve arkadaşları tarafından "bilinmeyen periyodik ateş sendromu" olarak tanımlanmış, sonrasında karakteristik bulgularına atıfla mevcut adını almıştır. PFAPA, çocukluk çağında en sık görülen periyodik ateş sendromu olarak kabul edilir ve vakaların büyük çoğunluğu 5 yaşından önce ortaya çıkar (112).

Sendrom genellikle 2–8 haftalık aralıklarla tekrarlayan, 3–7 gün süren yüksek ateş atakları ile birlikte aftöz stomatit, farenjit ve/veya servikal lenfadenit ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde oral aftöz ülserasyonlar görülmekte olup, bu ülserler genellikle yaklaşık 1 cm çapındadır. Ataklar arasında çocuklar normal büyüme ve gelişimlerini sürdürebilir, semptomsuz dönemler geçirirler (113).

Genetik açıdan incelendiğinde, PFAPA sendromu ile ilişkili birkaç HLA aleli tanımlanmıştır. Ancak bu aleller, daha önce Behçet hastalığı veya RAS ile ilişkilendirilmemiştir. Bu durum, PFAPA'nın genetik alt yapısının farklı olabileceğine işaret etmektedir (114).

2.1.3.11.4. MAGIC Sendromu

Tekrarlayan polikondrit, başta kulak, burun ve trakeobronşiyal sistem olmak üzere çeşitli kıkırdaklı yapıları tutan, nadir görülen, otoimmün temelli ve tekrarlayıcı inflamatuar bir hastalıktır. Bu durum, kıkırdak dokuda ağrı, şişlik ve yapısal bozulmalarla karakterizedir. Bazı klinisyenler, tekrarlayan polikondrit ile Behçet hastalığı arasında potansiyel bir klinik ve immünolojik bağlantı olabileceğini öne sürmüştür. Bu hipotez ilk olarak 1985 yılında Firestein tarafından ortaya konmuş ve sonuç olarak, tekrarlayan oral ve genital ülserler ile birlikte kulak, burun, boğaz ve torasik kıkırdakların inflamasyonu ile karakterize bir klinik tablo tanımlanmıştır. Bu tablo, daha sonra literatüre MAGIC sendromu (Mouth and Genital ulcers with Inflamed Cartilage) olarak geçmiştir (115).

MAGIC sendromu, temel olarak Behçet hastalığı ile tekrarlayan polikondrit semptomlarının aynı klinik tabloda birleşimi olarak değerlendirilir. Bu nadir sendromun tanısı, her iki hastalığın belirti ve bulgularının birlikte görülmesi esasına dayanır ve özgün bir patofizyolojik alt yapı henüz net olarak ortaya konmamıştır (115).

2.1.3.11.5. Sweet Sendromu

Sweet sendromu, diğer adıyla akut febril nötrofilik dermatoz, ateşli nötrofilik dermatozlar grubunun en tipik örneğidir. Klinik olarak; ateş, nötrofili ve genellikle ağrılı, hassas, eritematöz papül, nodül ve plaklarla karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla asimetrik olarak dağılır ve en sık yüz, boyun ve üst ekstremitelerde görülür. Histopatolojik incelemede, lezyonlu bölgelerin üst dermisinde yoğun nötrofilik infiltrasyon gözlenmesi tipiktir. Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (116).

Tipik Sweet sendromu en sık orta yaş kadınlarda görülmekte olup, sıklıkla enfeksiyonlar, sistemik inflamatuar hastalıklar veya gebelik ile ilişkilidir. Özellikle üst

solunum yolu enfeksiyonları (örn. streptokoklar) ve gastrointestinal enfeksiyonlar (örn. Salmonella, Yersinia) olası tetikleyici faktörler arasında sayılmaktadır. Ayrıca, gebelik sırasında artan östrojen ve progesteron düzeyleriyle ilişkili olarak da sendromun gelişebileceği öne sürülmüştür (117).

Malignite ile ilişkili Sweet sendromu, ilk olarak Cohen ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu olgularda Sweet sendromu, sıklıkla bir malignitenin paraneoplastik belirtisi olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, Sweet sendromu tanısı alan hastaların yaklaşık %21'inde altta yatan malignite tespit edilmiş olup, bu malignitelerin %85'i hematolojik kökenlidir (118).

İlaca bağlı Sweet sendromu ise, spesifik ilaç maruziyeti sonrası gelişen klinik tablodur. Bu durumda, ilaç kullanımı ile semptomların başlaması arasında belirgin bir zamansal ilişki bulunur. En sık bildirilen tetikleyici ajanlardan biri granülosit koloni uyarıcı faktördür (119).

Özellikle bazı Sweet sendromu olgularında eşlik eden oral aftöz ülserasyonlar bildirilmiş ve bu durum, her iki tablonun ortak immün yanıt yolları üzerinden şekillendiğini düşündürmüştür. Sweet sendromundaki nötrofilik infiltrasyonun, sistemik inflamatuvar yanıtın bir yansıması olarak oral mukozada da inflamasyona yol açabileceği öne sürülmüştür (120).

2.1.3.11.6. Siklik Nötropeni

Siklik nötropeni; ateş, oral ülser ve şiddetli enfeksiyonların tekrarlayan ataklarıyla karakterize nadir bir hematolojik bozukluktur. Nötrofil sayılarındaki periyodik dalgalanmalar ile karakterizedir. ELANE gen mutasyonlarından kaynaklanan otozomal dominant hastalıktır (121).

2.1.3.11.7. HIV İlişkili RAS

HIV ile enfekte hastalarda şiddetli RAS ataklarına rastlanmaktadır. Bu hastalarda aftöz ülserler sıklıkla yumuşak damak, tonsiller ve dilde yerleşirler (2).

Macphail ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre, HIV'li hastaların %66'sının nadir görülen herpetiform veya majör aft tiplerine sahip olduğu, ayrıca majör aftlı hastaların, minör ve herpetiform aftlı hastalara kıyasla daha düşük CD4 ve CD8 lenfosit sayısına

sahip oldukları belirtilmiştir. Aynı çalışmada, HIV enfeksiyonundan önce RAS öyküsü bulunmayan hastaların oranı %44 iken, çocukluk döneminden itibaren RAS öyküsü olan hastaların oranı ise %56 olarak saptanmıştır (122).

HIV ile ilişkili aftlar çoğunlukla oral mukozada gözlemlense de özefagus ve distal gastrointestinal sistemde de sıkça bildirilmiştir. HIV ile ilişkili RAS lezyonları daha şiddetli ve daha uzun süreli olma eğilimindedir (123).

2.1.3.11.8. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Ağız ülserleri, SLE hastalarında malar raştan sonra en sık görülen ikinci mukokutanöz bulgudur. SLE'de ağız ülserlerinin görülme sıklığı yaklaşık olarak %11-37 arasında değişmektedir. SLE hastalarındaki oral ülserler, lupus spesifik ve lupus nonspesifik olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır (124).

Palatal eritematöz ülserler, lupus spesifik grup içinde en sık karşılaşılan tiptir. Genellikle ağrısızdır ve özellikle sert damakta tek veya çoklu lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Bu tür ülserler, hastalık aktivitesinin göstergesi olabilir ve bazen cilt lezyonları olmadan SLE'nin ilk bulgusu olarak kendini gösterebilir (125).

Aftöz ülserler ise lupus nonspesifik grupta yer almaktadır. Genellikle hastalık aktiviteye geçtiğinde ortaya çıkarlar. SLE hastalarında en sık görülen aftöz ülser tipi minör ülserlerdir (124).

2.1.3.11.9. Reiter Sendromu

Klasik olarak, ürogenital veya gastrointestinal enfeksiyondan sonra genç erkek hastalarda görülen konjonktivit, üretrit ve artrit üçlüsünü içermektedir.

Reiter sendromlu hastaların önemli bir kısmında ayrıca mukokutanöz semptomlar görülür. Bunlar keratoderma blennorrhagikum, sirsinat balanit, ülseratif vulvit, tırnak değişiklikleri ve oral lezyonlardır. Hastaların yaklaşık yarısında görülen sirsinat balanit, Reiter sendromunun muhtemelen en sık görülen cilt bulgusudur. Oral lezyonlar ise %9 ile %40 arasında görülür ve genellikle ağrısız olan ülserler, erozyonlar veya coğrafik dil şeklinde ortaya çıkmaktadır (126).

2.1.4. Klinik Özellikler

Rekürren aftöz stomatit, genellikle sağlıklı kişilerde birkaç günden birkaç aya kadar aralıklarla tekrarlayan ataklar halinde ortaya çıkan yüzeysel, yuvarlak, ağrılı ağız ülserleridir (127). Ülser ortaya çıkmadan önce, hastalarda ara ara kaşıntı veya yanma hissi semptomları görülür (128). İlk evrede eritem gelişir ve belirli bir bölgeye yerleşir. Saatler içinde küçük beyaz papüller oluşur, bunlar daha sonra ülserleşir ve sonraki 48-72 saat içinde yavaşça büyür (128).

Minör, majör ve herpetiform tipler olarak sınıflandırılmıştır.

Minör RAS, RAS hastalarının %80'inde görülen en yaygın tiptir. Minör RAS'ın oral ülseratif lezyonları 3 mm ile 10 mm arasında çapa sahiptir. Genellikle keratinize olmayan yüzeylerde, özellikle dudak mukozasında ve ağız tabanında görülür (128). Lezyon, birkaç saatten bir veya iki güne kadar yanma veya batma gibi prodromal semptomları olan eritematöz bir makül ile başlayabilir. Daha sonra oral ülserasyon ortaya çıkar ve son olarak sarı-beyaz fibrinopürülan psödomembranla kaplanır. Oral ülserler 7-14 günde yara izi bırakmadan iyileşir. Minör RAS lezyonu küçük olmasına rağmen, ağrı genellikle ülserasyonun büyüklüğüne göre orantısızdır (129).

Majör RAS, en yaygın görülen ikinci tiptir ve hem keratinize hem de keratinize olmayan ağız mukozasını etkileyebilir. Lezyonlar 10 mm'yi aşabilir, iyileşmesi 20-30 gün sürebilir ve genellikle skar bırakarak iyileşir (130). Majör aftöz ülser atakları genellikle ergenlik döneminden sonra ortaya çıkar, kronik bir seyir izler ve 30 yıla kadar devam edebilir (131).

Herpetiform RAS %1-10 sıklığı ile en az görülen formdur. Ülseratif lezyonların boyutu 1 mm ile 3 mm arasında değişir ve bazıları birleşerek büyük, düzensiz ülserasyonlara neden olabilir. Ülser sayısı genellikle 10 ila 100 arasındadır. Ülserlerin birleşmesi sonucu skarlaşma meydana gelebilir (128). Sıklıkla 7 ile 10 gün arasında iyileşir. Herpetiform RAS kadınlarda daha sıktır ve tipik olarak erişkinlikte başlar. Herpetiform RAS lezyonları herpes simpleks virüsü tip 1 enfeksiyonu lezyonlarıyla karıştırılabilir. Ancak herpetiform RAS lezyonları genellikle keratinize olmayan ağız mukozalarında bulunurken herpes simpleks virüsü lezyonları genellikle diş eti ve sert damak gibi keratinize mukozalarda bulunur (129).

2.1.5. Tanı

Kesin bir etiyoloji ve tanı testinin bulunmaması nedeniyle, klinik pratikte RAS'ın tanımlanması genellikle öykü, klinik özellikler ve histopatolojinin birleşimine dayanmaktadır. Lezyonel doku veya serumun virolojik incelemeleri genellikle atipik herpes enfeksiyonunu dışlamak dışında gerekli değildir.

Aftöz ülser histopatalojisinin direkt tanı koymada etkisi düşüktür ancak tanı için kısmen faydalı olabilir. Histopatolojide; epitel çok sayıda intraepitelyal lenfosit ve nötrofillerle infiltre edilmiştir. Nötrofiller, ülserli alanda baskındır, ancak ülseri çevreleyen periferik alanlarda mononükleer yapıdaki hücreler baskındır (132).

Natah ve ark. klinik deneyime dayalı olarak, minör RAS'ı diğer hastalıklardan ayırt etmeyi amaçlayan ve pratik olması amaçlanan bir dizi tanı kriteri önermişlerdir. Primer minör RAS (idiyopatik) ve sekonder minör RAS (sistemik hastalıklarla birlikte görülen) ayrımı için, dört majör kritere ek olarak minör kriterlerden en az birinin bulunması gereklidir. Bu kriterler şu şekildedir (2):

Majör kriterler;

1- Çapları 1 cm'den küçük olan, tek veya çok sayıda, beyaz-sarı membran ile kaplı eritemli halo ile çevrili oval şekilli ülserler
2- Son 3 yıl içinde en az 3 kez RAS atağı geçirilmiş olmalı ve her atakta farklı bölgelerin etkilenmesi
3- Ülserlerin ağrılı olması ve ülserin etkilediği bölgenin hareket ettirilmesiyle ağrının daha da artması
4- Ülserin, tedaviyle veya tedavisiz kendiliğinden ayrıca herhangi bir komplikasyona yol açmadan iyileşmesi

Minör kriterler;

1- En az bir tane birinci derece akrabada RAS varlığı
2- İlk RAS atağının 40 yaşından önce başlaması
3- Keratinize olmayan oral mukozada yerleşmesi
4- Her atağın birkaç gün ile iki hafta arasında sürmesi

5- Düzensiz periyodik aralıklarla gerçekleşmesi
6- Histopatolojide nonspesifik inflamasyon görülmesi
7- Atakların hormonal değişiklikler, bazı yiyecek veya ilaçlara maruz kalma, araya giren enfeksiyonlar, stres veya lokal travmalar sonucu tetiklenmesi
8- Laboratuvar incelemelerinde eşlik eden bir hematolojik eksikliğin bulunması (özellikle ferritin, folik asit, demir, vitamin B12 veya çinko)
9- Sigara içmemek veya sigarayı bıraktıktan sonra ülserin oluşması
10- Lokal veya sistemik steroid tedavisine iyi yanıt vermesi

2.1.6. Ayırıcı Tanı

Tanısında, tipik klinik görünüm ve lezyonların tekrarlayıcı yapısı nedeniyle genellikle ayırıcı tanı zorluğu yaşanmaz. Ancak, mukozal aftöz ülserler bazen çeşitli hastalıklarla birlikte görülebilir, bu nedenle doğru bir tanı için kapsamlı bir değerlendirme yapılması gerekebilir. Fizik muayene, dental aparatlara bağlı travmalar veya yaygın vezikülobüllöz döküntülerin tespiti açısından önemlidir. Tanı konulmadan önce, aftöz stomatit yapabilen diğer olası nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Mukokutanöz erüpsiyonlardan fiks ilaç döküntüsü, Lineer IgA büllöz dermatozu, sikatrisyel pemfigoid, pemfigus vulgaris gibi hastalıklar aftöz ülser benzeri lezyonlar ile ortaya çıkabilir. Bu hastalıklar ile ayırıcı tanıda diğer klinik bulgular ve karakteristik histopatolojileri büyük önem taşır.

Fiks ilaç döküntüsü genellikle bir ilaca ilk maruziyetten 1-2 hafta sonra veya tekrar maruziyetten 1-2 gün sonra ortaya çıkar. Genellikle dudak, yüz, el, ayak ve genital bölgeyi tercih eder. Oral mukozaya yerleştiğinde ise, ülseratif aftöz stomatit olarak ortaya çıkabilir. Fiks ilaç döküntüsünden şüphelenildiğinde, akut olarak gerekli olmayan tüm ilaçların kesilmesi ile tanı genellikle kesinleştirilir (133).

Lineer IgA büllöz dermatozu genellikle gergin vezikül ve büllerle kendini gösterir. Histopatolojik inceleme ile ayırıcı tanısı kolaydır. Skatrisyel pemfigoid, mukozal pemfigoid olarak da bilinir. Oral mukozada veziküller, erozyonlar, deskuamatif dişeti iltihabı ve skarlaşma şeklinde kendini gösterir. Klinik ve histopatolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır. Ayrıca, histopatolojik inceleme,

aftöz ülserlerle benzer özellikler taşıyan neoplastik lezyonlar gibi diğer mukokutanöz hastalıkların ayırıcı tanısında da gereklidir (134).

Rekürren aftöz stomatit benzeri aftöz ülserler sistemik hastalıkların da parçası olabilir. En sık aftöz ülser görülen sistemik hastalık Behçet hastalığıdır. Behçet hastalığının diğer klinik bulgularının varlığı RAS'tan ayrımında yardımcıdır. Diğer sistemik hastalıklar arasında PFAPA sendromu, Reiter sendromu, MAGIC sendromu, Sweet sendromu, HIV enfeksiyonu, çölyak hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları yer almaktadır.

Herpetik gingivostomatit ile RAS ayrımında, sistemik prodromal semptomlar, veziküler lezyonların ön planda olması ve histopatolojik bulgular önemli rol oynar. Varisella zoster virüsü enfeksiyonları, herpangina, el-ayak-ağız hastalığı veya Coxsackie virüsüyle ilişkili oral ülser şüphesi durumunda mikrobiyolojik inceleme yapmak da gerekebilir (135).

2.1.7. Tedavi

Özgül bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bu nedenle, klinik yaklaşımın temel amacı; lezyonların mümkün olan en uzun süreyle ve en az yan etki ile kontrol altına alınmasını sağlayacak tedavi yöntemlerinin uygulanmasıdır. Tedavi hedefleri; ülser kaynaklı ağrının giderilmesi, lezyon iyileşmesinin desteklenmesi ve nükslerin önlenmesini kapsamaktadır.

Tedaviye başlamadan önce, RAS gelişimine katkıda bulunabilecek predispozan faktörlerin belirlenmesi ve bu faktörlerin ortadan kaldırılması veya kontrol altına alınması gereklidir. Bununla birlikte, ileri yaşta ani başlangıçlı ve şiddetli seyreden RAS ataklarının altta yatan sistemik bir hastalığın ilk belirtisi olabileceği dikkate alınmalıdır.

Tüm RAS hastalarında, klinik yönetimi destekleyici bazı genel önlemlerin uygulanması önemlidir. Atakları tetikleyebilecek lokal travma, psikolojik stres veya diğer çevresel faktörlerin belirlenmesi ve hastaların bu tetikleyicilerden uzak durmalarının sağlanması, atak sıklığını azaltmada etkili olabilir. Ülserlerin iyileşmesini hızlandırmak ve sekonder enfeksiyonları önlemek amacıyla iyi ağız hijyeninin sağlanması gereklidir. Ancak SLS içeren diş macunlarının mukozal

irritasyona neden olabileceği ve ülserlerin iyileşmesini geciktirebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, SLS içermeyen diş macunlarının kullanımı iyileşme süresini kısaltması ve ağrıyı azaltması açısından önerilmektedir (1).

Ülserlerin aktif olduğu dönemlerde hastalara; sıcak, baharatlı, asidik ve tuzlu gıdalardan uzak durmaları, ayrıca aşırı fiziksel yorgunluk ve uykusuzluktan kaçınmaları önerilmelidir. Son olarak, hematolojik (özellikle demir, folat, B12 vitamini eksiklikleri) ve beslenme ile ilişkili eksikliklerin saptanarak düzeltilmesi, RAS ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltmada önemli katkı sağlamaktadır (10).

Lezyonların şiddeti ve atakların sıklığı her hastada farklılık gösterir; bu yüzden tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre ayarlanmalıdır. Scully ve ark. hastaları her biri farklı bir tedavi stratejisine (A, B veya C) sahip 3 kategoriye ayırmışlardır (136):

Tip A kategorisindeki hastalar yılda sadece birkaç kez, genellikle birkaç gün süren ve hafif düzeyde ağrıyla seyreden RAS atakları yaşarlar. Bu hasta grubunda tedavi çoğu zaman gerekli değildir. Bununla birlikte, semptomların kontrolü açısından tetikleyici faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması önem arz eder (136).

Tip B kategorisindeki hastalar her ay tekrarlayan, 3 ila 10 gün süren ve ağrılı seyreden ataklar yaşarlar. Bu ataklar sırasında, özellikle ülserler ağız mukozasında yaygın yerleştiğinde, hastalar beslenme ve ağız hijyenini sürdürmede güçlük çekebilirler. Bu grupta tedavi, ülserlerin başlangıcında antiseptik özelliği nedeniyle klorheksidin içeren gargaralar ile desteklenmeli ve kısa süreli topikal kortikosteroidler uygulanmalıdır. Majör aftöz ülser varlığında, sistemik kortikosteroid kullanımı endike olabilir. Ancak sistemik steroidlerin dozu günlük 50 mg'ı ve süresi 5 günü geçmemelidir (136).

Tip C kategorisindeki hastalar sürekli ve şiddetli RAS atakları ile karakterizedir. Bu grupta ülserlerin tamamen iyileştiği bir dönem görülmez; bir lezyon iyileşirken diğeri ortaya çıkar. Ağrılı ve dirençli seyir gösteren bu olguların yönetiminde hem topikal hem de sistemik kortikosteroidler kullanılabilir. Ayrıca, immünosupresif ajanlar, yeni lezyon oluşumunun önlenmesinde ve sistemik kortikosteroidlerin yan etkilerinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (137).

2.1.7.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedavi ajanları, RAS yönetiminde birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bu ajanlar genellikle ekonomik, etkili ve güvenli olmaları nedeniyle tercih edilmektedir.

Maksimum terapötik etkinliğin sağlanabilmesi için hastalara, ilacın uygulanmasından önce ülserli bölgenin nazikçe kurulanması, ardından etken maddenin lezyona ince bir tabaka halinde uygulanması önerilir. Uygulama sonrasında, topikal ilacın mukoza ile yeterli temas süresi sağlayabilmesi amacıyla, en az 30 dakika süreyle herhangi bir şey yenilip içilmemesi gereklidir. Topikal tedavi, ülseratif lezyonlar tamamen iyileşene kadar günde üç veya dört kez tekrar edilmelidir (138).

2.1.7.1.1. Topikal Anestezikler

Benzokain ve lidokain, RAS ile ilişkili ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiş lokal anestezik ajanlardır. Bu ajanlar, inflamasyonu inhibe ederek ve sinir iletimini geçici olarak bloke ederek analjezik etki gösterirler. Çalışmalarda, %1'lik lidokain krem kullanımının plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde ağrı şiddetini azalttığı bildirilmiştir (139). %2'lik lidokainin 2-3 damlasının adrenalinle (1:8000) karışımının RAS ile ilişkili ağrıyı hafifletmede ve ağrı süresini azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır (140).

2.1.7.1.2. Antiinflamatuvar ve Antiseptik Ajanlar

Amleksanoks, anti-inflamatuar ve anti-alerjik özelliklere sahip bir topikal ajan olup, %5 merhem formunda günde 2-4 kez uygulanarak RAS tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır. Özellikle prodromal dönemde kullanıldığında, amleksanoksun ülser sayısını ve boyutunu azalttığı, ayrıca ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir (141). Tedavide %5 amleksanoks merhem ile %0,1 triamsinolon asetonidi karşılaştıran çalışmalarda, her iki ajan da benzer şekilde etkin bulunmuştur. Ancak, triamsinolon asetonid kullanan hastalarda bir miktar daha üstün klinik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (142).

%0,2 klorheksidin glukonat, gargara ve jel formlarında kullanıldığında RAS tedavisinde etkili bir topikal ajandır. Benzer şekilde, %0,15 oranında triklosan içeren

ürünler de antimikrobiyal etkileri sayesinde ülser sayısını ve ağrıyı azaltma potansiyeline sahiptir. Ancak triklosan ile ilgili bazı güvenlik endişeleri mevcuttur. Özellikle hormonal sistem ve bağışıklık sistemi üzerindeki potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2016 yılında triklosanın bazı kişisel bakım ürünlerinde kullanımını yasaklamıştır (143).

%2,5 hyaluronik asit içeren preparasyonlar ile birlikte kullanılan %3 diklofenak ve benzidamin hidroklorür gibi NSAİİ'ler ağrının kontrol edilmesinde faydalı olabilir. Ancak NSAİİ'lerin oral mukozada ülserasyon gelişimine neden olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle, RAS tedavisinde NSAİİ kullanımı planlanırken potansiyel yararlar ile olası yan etkiler dikkatlice değerlendirilmelidir (1).

Peptik ülser tedavisinde kullanılan sukralfatın topikal olarak günde 4 kez 5 ml şeklinde kullanımının RAS tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Mukozaya yapışarak etkilenen bölgede koruyucu bir bariyer oluşturur, böylece lezyonlar üzerinde yatıştırıcı bir etki gösterir (144).

2.1.7.1.3. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, RAS tedavisinde en yaygın kullanılan birinci basamak farmakolojik ajanlardır. Etki mekanizmaları, aftöz ülserlerde T lenfositler ile epitelyal hücreler arasındaki etkileşimi bloke ederek inflamasyonu baskılamak ve böylece ülserasyonun şiddetini azaltmak üzerine kuruludur. Bu ajanlar, özellikle ülserlerin süresini ve semptomların şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak, atak sıklığını azaltma konusunda belirgin bir etkileri bulunmamaktadır.(145)

Topikal kortikosteroidler arasında, %0,1 triamsinolon asetonid, RAS tedavisinde en etkili ajanlardan biri olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, %0,025–%0,05 fluosinolon asetonid ve %0,025 klobetasol da etkili diğer seçenekler arasında yer almaktadır (1). Bununla birlikte, uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımı, özellikle ağız mukozasında psödomembranöz kandidiyazis gelişme riskini artırabilir. Bu nedenle tedavi süresi ve uygulama sıklığı dikkatle planlanmalıdır. Ayrıca, şiddetli ve ağrılı derin ülserlerin tedavisinde, lezyon başına 0,1–0,5 mL intralezyonel triamsinolon süspansiyonu enjeksiyonu etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak uygulanabilir (141).

2.1.7.1.4. Topikal Antibiyotikler

Tetrasiklin sınıfı antibiyotikler (doksisiklin ve minosiklin), bir yandan geniş spektrumlu antibakteriyel etkileriyle, diğer yandan kolajenaz ve matriks metalloproteinaz enzimlerini inhibe ederek RAS lezyonlarının iyileşme sürecini destekler. Yapılan bir meta-analiz, topikal doksisiklin uygulamasının yara iyileşme süresini anlamlı ölçüde kısalttığını; ancak ağrı şiddetinde belirgin bir azalmaya yol açmadığını ortaya koymuştur (146). Başka bir prospektif çalışmada ise; 100 mg doksisiklinin 10 ml suda çözündürülerek, günde dört kez ve her seferinde 2–3 dakikalık süreyle üç gün boyunca gargara olarak kullanılması sonucunda lezyonlarda belirgin iyileşme sağlanmıştır (147). Bununla birlikte, tetrasiklin gargaralarının asidik pH değeri nedeni ile geçici mukozal yanma şikâyetlerine neden olabileceği; beş günden uzun süreli uygulamalarda ise tat duyusunda azalma, oral kandidiyazis ve farenks bölgesinde yanma gibi yan etkilerin gözlenebileceği bildirilmiştir (138).

2.1.7.1.5. Hyalüronik Asit

Topikal hyalüronik asidin ağrı, ülser sayısı ve ülser alanındaki inflamatuar belirtiler üzerinde iyileştirici etkileri olduğu kanıtlanmıştır (148). Hyaluronik asit içeren gargara ile topikal jel arasındaki etkinlik karşılaştırıldığında, her iki tedavi yönteminin de etkili olduğu, ancak topikal jel uygulamasının daha hızlı bir iyileşme sağladığı belirlenmiştir (149).

2.1.7.1.6. Doğal Topikal Ürünler

Hastalar kontrendikasyonlar veya kişisel tercihler nedeniyle alternatif olarak doğal çözümlere de başvurabilmektedirler. Bu ürünlerden bazıları literatürde bilimsel olarak incelenmiştir.

Kuersetin, birçok meyve, çiçek ve sebzeye renklerini veren bitki pigmentleri grubuna ait doğal bir pigmenttir. %2 kuersetin jel ülser boyutunu azaltmada etkili bulunmuştur (150).

Papatya özünün ise ülser sayısında ve ağrıda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (151).

Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen lineer bir aminopolisakkarittir. Ülser boyutunu, ortalama iyileşme süresini ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu literatürde belirtilmiştir (152).

Kurkumin, zerdeçal türündeki bitkilerin ürettiği parlak sarı renkli bir kimyasal maddedir. Kia ve ark. yaptığı çalışmada, %5'lik kurkumin uygulamasının, aftöz lezyonların tedavisinde %0,1'lik triamsinolon asetonid ile karşılaştırılabilir düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (153).

2.1.7.1.7. Lazer Tedavisi

Lazer tedavisi analjezik, anti-inflamatuar ve doku iyileştirici özellikleri nedeniyle tıbbın birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. CO_2 ve Nd:YAG lazerlerin epitelizasyonu destekleyerek RAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, CO_2 ve Nd:YAG lazerlerin RAS üzerindeki analjezik ve yara iyileştirici etkileri değerlendirilmiş; hem uygulama sonrasında erken dönemde hem de geç dönemde anlamlı ağrı azalması sağladığı bildirilmiştir (154).

Çeşitli çalışmalar, lazer terapisi ile geleneksel topikal ajanların etkinliğini karşılaştırmıştır. Bir çalışmada, hastalara iki ardışık 30 saniyelik lazer ışınlama uygulanmış; kontrol grubunda ise günde dört kez amleksanoks–lidokain içeren topikal solüsyon kullanılmıştır. Lazer uygulanan grupta, kontrol grubuna kıyasla hem ağrı şiddeti skorlarında hem de ülser boyutlarında anlamlı derecede azalma saptanmıştır (155). Başka bir çalışmada ise, üç gün boyunca her gün 20 saniye süreyle lazer ışınlaması yapılan hastalar ile günde üç kez %0,1 triamsinolon asetonid jel uygulanan hastalar karşılaştırılmıştır. Lazer grubunda ağrı düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bildirilmesine karşın, iki grup arasında iyileşme süresi bakımından belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (156).

2.1.7.2. Sistemik Tedaviler

RAS yönetiminde, çoğu vaka topikal tedavilerle kontrol altına alınabilir. Bu tedaviler genellikle semptomları hafifletmeye ve ülserlerin iyileşmesini desteklemeye yönelik palyatif yaklaşımlar sunar. Ancak, sık tekrarlayan ve topikal tedavilere yanıt vermeyen daha şiddetli RAS olgularında sistemik tedaviler gündeme gelir. Sistemik

tedavilerin başlıca avantajı, hastalık ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltma potansiyeline sahip olmalarıdır (157).

2.1.7.2.1. Sistemik Kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidler, özellikle prednizon, şiddetli RAS olgularında sıklıkla ilk basamak tedavi olarak tercih edilir. Oral yoldan günde 25 mg dozunda başlanan prednizon tedavisinde, her 15 günde bir doz azaltımı uygulanarak tedavi kademeli olarak sonlandırılır (örneğin: 15 gün 25 mg, ardından 15 gün 12,5 mg, 15 gün 6,25 mg ve son olarak gün aşırı 6,25 mg). Bu tedavi protokolünün, minör tip RAS hastalarında ülser iyileşmesini hızlandırdığı ve ağrıyı anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, lezyonların genellikle tedavinin ilk ayı sonunda tamamen iyileştiği ve tekrarlamadığı bildirilmektedir (158).

2.1.7.2.2. Montelukast

Sistemik kortikosteroidler, güçlü antiinflamatuvar etkilerine rağmen, uzun süreli kullanımlarında ciddi kas-iskelet, metabolik, kardiyovasküler, dermatolojik, oftalmolojik, gastrointestinal ve nöropsikiyatrik yan etkilere yol açabileceğinden, yalnızca gerekli durumlarda ve sınırlı sürelerle kullanılmalıdır. Kortikosteroidlerin kontrendike olduğu durumlarda ise, daha düşük yan etki profiline sahip alternatif sistemik ajanlar tercih edilebilir. Bu bağlamda, montelukast gibi lökotrien reseptör antagonistleri ön plana çıkmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 10 mg oral montelukastın RAS tedavisinde prednizon kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Montelukastın bu etkisi, lökotrien antagonizması yoluyla nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu inhibe etmesine bağlanmaktadır (158).

2.1.7.2.3. Sistemik İmmünomodülatörler

Sistemik kortikosteroidlerin yetersiz kaldığı durumlarda, RAS tedavisinde sistemik immünomodülatörler de kullanılabilir.

Talidomid, TNF-α üretimini inhibe ederek etkili olan ve RAS tedavisinde yaygın olarak önerilen bir ilaçtır. Ancak etkinliğine rağmen, en ciddi yan etkilerinden biri teratojenitesidir. Bunun yanında, periferik nöropati, nötropeni, kabızlık ve mide

ağrısı gibi diğer yan etkiler de görülebilir. Yan etkilerin görülme sıklığı ve şiddeti, kademeli doz azaltımı ile en aza indirilebilir. Zeng ve ark. RAS şikayeti olan 60 hasta üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada, 10 gün boyunca günde 100 mg, ardından 10 gün boyunca günde 50 mg ve sonraki 10 gün boyunca günde 25 mg oral talidomid uygulanmış; bu protokol, 15 gün boyunca günde 0,4 mg/kg ve sonraki 15 gün boyunca günde 0,2 mg/kg prednizon tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Çalışma, her iki grupta da ağrı düzeyi ve iyileşme süresi açısından benzer sonuçlar elde edildiğini, ancak talidomid alan hastalarda RAS tekrarlama sıklığının belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (159). Bununla birlikte, talidomidin teratojenite ve geri dönüşü olmayan polinöropati gibi ciddi yan etkileri göz önünde bulundurularak, yalnızca şiddetli RAS veya HIV ile ilişkili aftöz ülseri olan hastalarla sınırlı bir şekilde kullanılması önerilmektedir (160).

Levamizol, RAS tedavisinde kullanılan bir diğer sistemik immünomodülatör ajan olarak öne çıkmaktadır. Elli hasta ile yürütülen bir çalışmada, haftada üç ardışık gün boyunca toplam 150 mg levamizol uygulanmasının, plaseboya kıyasla ağrı, ülser sayısı, süresi ve atak sıklığı açısından anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak, tedaviye rağmen ülserlerin boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Levamizol tedavisine bağlı en sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı, mide bulantısı ve hipersomni olarak raporlanmıştır (161).

Dapson, uzun süredir dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır ve aftöz ülserlerin tedavisinde de denenmiştir. Günde 100–150 mg dozunda uygulandığında, hem oral hem de genital aftlarda terapötik etki göstermektedir. Ancak toksik etkileri nedeniyle dikkatli kullanım gerektirir. Özellikle hemolitik anemi riskini artırabileceği için methemoglobinemi, hemoliz, agranülositoz ve anemi gelişimi açısından hastaların düzenli olarak izlenmesi gereklidir (162).

Kolşisin, nötrofillerin kemotaktik aktivitesini inhibe ederek etki gösteren bir ajan olup, RAS tedavisinde immünomodülatör bir seçenek olarak kullanılmaktadır. 34 hastayla yapılan bir çalışmada, günde 5 mg prednizon ile günde 0,5 mg kolşisinin lezyon boyutu ve sayısı, atak sıklığı ve ağrı şiddetini azaltma açısından benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Ancak, kolşisin kullanan hastalarda yan etki oranı, prednizon grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. En sık

bildirilen yan etkiler gastrointestinal sistem kaynaklı olup, özellikle ishal ön plandadır (163). Bu nedenle, tedaviye genellikle günde 1–2 mg dozunda başlanması, en az 4–6 hafta süren bir izlem sürecinden sonra tolerabilite ve klinik yanıta göre uzun süreli kullanıma geçilmesi önerilmektedir. Kolşisin, teratojenik potansiyeli nedeniyle gebelikte kontrendikedir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra, kadın hastalarda en az 3 ay, erkek hastalarda ise 6 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Şiddetli ve tedaviye dirençli RAS vakalarında, kolşisin diğer immünomodülatör ilaçlarla kombine edilerek daha etkili bir tedavi stratejisi oluşturulabilir (164).

Pentoksifilin, TNF-α üretimini, nötrofil aktivitesini ve kemotaksisini inhibe ederek etki gösteren bir immünomodülatördür. Yapılan çalışmalarda, günde üç kez 400 mg dozunda uygulanan pentoksifilinin, plaseboya kıyasla ağrı düzeyinde ve ülser boyutunda anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak, pentoksifilinin RAS tedavisindeki etkinliği orta düzeydedir. Bu nedenle, genellikle ilk basamak tedavilere yanıt alınamayan hastalarda alternatif bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (165).

2.1.7.2.4. Sistemik Antibiyotikler ve Antimikrobiyaller

Klofazimin, esas olarak lepra tedavisinde kullanılan bir antimikobakteriyel ajandır. RAS tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda, ilk 30 gün boyunca günde 100 mg, sonrasında ise gün aşırı 100 mg dozunda uygulanan klofaziminin; aftların süresi ve atak sıklığını azaltmada, kolşisin ve plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, klofaziminin kolşisine kıyasla daha iyi tolere edildiği ve yan etki profilinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (166).

Penisilin G potasyum, oral bölgedeki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde etkili, dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Yapılan çalışmalarda, günde 200 mg dozunda ve 4 gün boyunca uygulanan penisilin G potasyumun, aftöz ülserlerin boyutunu küçülttüğü ve ağrıyı hafiflettiği gözlemlenmiştir (167). Penisilinin aftöz ülser tedavisindeki etkisi, esas olarak antiinflamatuar özelliğine dayanmaktadır (168).

2.1.7.2.5. Antimetabolitler

Azatiopürin, merkaptopurin türevi bir ilaç olup, pürin halkası sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Azatiopürin, tek başına veya diğer immünosüpresanlarla birlikte 50-150 mg/gün dozunda uygulandığında, oral ve genital aftların sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur (169). Ancak, ilacın kullanımına bağlı olarak bazı olası yan etkiler gelişebilir. Bunlar arasında infertilite, miyelosupresyon, fırsatçı enfeksiyonlar ve karaciğer hasarı yer alır. Azatiopürin, gebelik ve emzirme dönemlerinde kontrendikedir. Tedavi sürecinde, hastaların aylık tam kan sayımı ve her üç ayda bir karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmesi önerilmektedir (164).

Metotreksat, folik asit analoğu olup, şiddetli oral ve genital aftların tedavisinde haftada 7,5–20 mg dozunda uygulandığında etkili olduğu gösterilmiştir. Metotreksat tedavisinin her dozu sonrasında aralıklı olarak folik asit takviyesi yapılmalıdır. Gebelik, emzirme, şiddetli kemik iliği depresyonu, karaciğer fonksiyon bozuklukları, peptik ülserler ve böbrek yetmezliği gibi durumlarda kontrendikedir. Tedavi sürecinde, hastaların aylık olarak tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmesi gerekmektedir (169).

2.1.7.2.6. Kalsinörin İnhibitörleri

Siklosporin A, T lenfosit aktivasyonunu inhibe eden sitotoksik bir immünosüpresandır. Günlük 3–6 mg/kg dozunda uygulandığında, tekrarlayan aftöz stomatitli hastaların yaklaşık %50'sinde monoterapi veya sistemik kortikosteroidlerle kombinasyon halinde etkinlik göstermiştir. Ancak hızlı doz azaltımı veya tedavinin ani kesilmesi, hastalığın şiddetli bir şekilde yeniden alevlenmesine (rebound fenomeni) yol açabilir. Siklosporin A, emziren kadınlarda mutlak kontrendikedir. Gebelik ve renal yetmezlik ise relatif kontrendikasyonlar arasında yer alır. İlacın kullanımı süresince nefrotoksisite ve hipertansiyon riskine karşı düzenli olarak böbrek fonksiyonlarının ve kan basıncının izlenmesi önerilmektedir (164).

2.1.7.2.7. Alkilleyici Ajanlar

Alkilleyici ajanlardan klorambusil ve siklofosfamid, özellikle şiddetli ve sistemik tutulum gösteren vakalarda kullanılan immünsüpresif tedavilerdir. Bu ilaçlar,

DNA zincirlerine alkil grupları ekleyerek replikasyon sırasında çapraz bağlanmayı artırır ve böylece B ile T hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder. Klinik çalışmalarda, iç organ tutulumu bulunan Behçet hastalarında orogenital aftöz ülserlerin bu ajanlarla tedavisi sonucunda lezyon boyutlarında ve sıklığında belirgin azalma ve hızlı iyileşme gözlenmiştir (164).

2.1.7.2.8. İnterferon Alfa

İnterferon alfa-2a (Roferon A) ve alfa-2b (Intron A), rekürren oral ve genital aft vakalarında tam veya kısmi remisyon sağlayabilen biyolojik ajanlardır. Orta (haftada üç kez 6 × 106 IU) ve yüksek dozlar (haftada üç kez 9 × 106 IU) düşük dozlardan (haftada üç kez 3 × 106 IU) daha etkilidir. Ancak düşük dozlar idame tedavi için daha uygundur. Tedavi başında görülebilen grip benzeri semptomları azaltmak amacıyla, infüzyondan önce 500 mg oral parasetamol önerilir. Ayrıca, hafif lökopeni ve geçici alopesi gibi yan etkiler de izlenebilir; bu nedenle düzenli kan sayımı kontrolü önerilmektedir (164).

2.1.7.2.9. TNF Alfa İnhibitörleri

Vaka raporları ve serilerine dayalı sınırlı kanıtlara rağmen, TNF-α inhibitörleri infliksimab, etanercept ve adalimumabın RAS tedavisinde klinik etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (170-172).

Mukokutanöz Behçet hastalığı tanısı konmuş 40 hastayı kapsayan, dört haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada; haftada iki kez subkutan 25 mg etanercept uygulaması, plasebo grubundaki %5'e kıyasla hastaların %40'ında oral aftların tam remisyona ulaşmasını sağlamıştır. Rekürren aftöz stomatit ile Behçet hastalığındaki oral ülserlerin patofizyolojik ve klinik benzerlikleri göz önüne alındığında, bu sonuçlar TNF-α inhibitörlerinin RAS tedavisinde de potansiyel olarak etkili olabileceğini göstermektedir (173).

2.1.7.2.10. Fosfodiesteraz 4 İnhibitörleri

Apremilast, fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörü olarak proinflamatuar sitokinlerin (örneğin TNF-α) üretimini baskılarken, antiinflamatuar mediatörlerin

salınımını artırır. Klinik kullanımda öncelikle psöriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylanmıştır; ancak son araştırmalar bu ajanın RAS tedavisinde de etkili olduğunu göstermektedir. Mevcut literatür, geleneksel topikal ve sistemik tedavilere yetersiz yanıt veren RAS hastalarında apremilastın faydalı olabileceğini öne sürmektedir. Çalışmalarda, tedaviye günde 10 mg'lık başlangıç dozu ile başlanıp kademeli olarak 60 mg/gün idame dozuna çıkarılan hastalarda; altı hafta içinde tüm lezyonların gerilediği ve birinci yıl sonunda remisyonun sürdüğü bildirilmiştir (174-176).

2.1.7.2.11. Diğer Sistemik Tedaviler

N-asetilsistein (NAC), güçlü antioksidan, antiinflamatuar, immünomodülatör ve antimikrobiyal özelliklere sahip bir bileşiktir. Randomize kontrollü bir çalışmada; 58 hastada tek doz olarak suya çözülmüş 200 mg NAC tableti ve %0,12 klorheksidin gargara uygulaması karşılaştırılmıştır. Çalışma bulguları, NAC'ın ağrı şiddetini klorheksidine kıyasla anlamlı derecede daha fazla azalttığını göstermiştir. Ancak her iki tedavi grubunda da ülser boyutu ve ortalama iyileşme süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (177).

Başlangıç serum B12 düzeylerinden bağımsız olarak, RAS hastalarında günlük 1000 µg B12 vitamini ile uygulanan 6 aylık tedavi sonrasında; aft sayısında, iyileşme süresinde ve ağrı şiddetinde anlamlı azalma gözlenmiştir (9).

Premenstrüel dönemde RAS atakları yaşayan kadınlarda, yılda bir kez yapılan testosteron enjeksiyonlarının atak sıklığını ve semptom şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (178).

2.2. Midkine

Midkine, embriyogenez sürecinde yoğun olarak sentezlenen, heparin bağlayıcı büyüme faktörleri ailesine ait bir proteindir (179). İlk çalışmalar, bu proteinin embriyonik gelişimdeki rolüne odaklanmışsa da daha sonraki araştırmalar midkine'nin yetişkinlerde de üretildiğini ortaya koymuştur. Midkine, plazmada salgılanan bir protein olup, özellikle maligniteler gibi belirli hastalık durumlarında plazma konsantrasyonunda artış gözlemlenmiştir (180, 181).

Sistein açısından zengin bir yapı gösteren midkine, retinoik asit tarafından aktive edilir ve gelişim sürecinde, özellikle sinir sisteminde, yüksek seviyelerde sentezlenir. Sağlıklı bireylerde midkine gen ekspresyonu; gastrointestinal sistem, böbrek, dalak, akciğerler ve tiroid başta olmak üzere çeşitli organlarda gözlemlenmektedir (182).

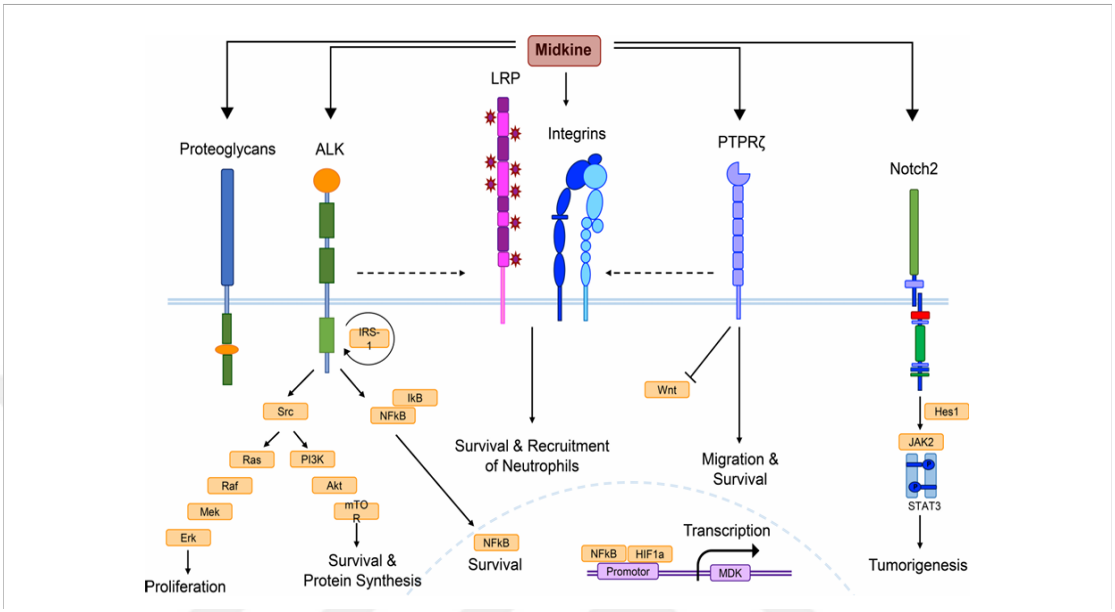
Midkine ailesi, midkine'nin kendisi ve pleiotropin olmak üzere iki üyeden oluşur. Bu iki protein, benzer reseptörleri paylaşmakta ve benzer fiziksel özellikler sergilemektedir. Midkine ve pleiotropin arasında yaklaşık %50 oranında DNA dizi benzerliği bulunmaktadır. Her iki proteinin de fibrinoliz, anti-apoptozis, mitogenez ve anjiyogenez gibi biyolojik süreçlerde aktif rol oynadığı bilinmektedir (183).

Midkine sentezleyebilen çok sayıda hücre tipi tanımlanmıştır. Monositler, makrofajlar ve monosit kökenli dendritik hücrelerin yanı sıra, endotel hücreleri gibi hematopoietik olmayan hücreler de midkine üretme kapasitesine sahiptir (5).

Monositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinde midkine ekspresyonu, hipoksik koşullarda artış gösterir. Bu durum, hipoksiye duyarlı bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1α) düzeylerindeki yükselmeyle ilişkilidir. HIF-1α'nın artışı midkine gen ekspresyonunu indüklerken, midkine de pozitif geri besleme mekanizmasıyla HIF-1α ekspresyonunu artırır. Hipoksinin yanı sıra, midkine ekspresyonu aynı zamanda proinflamatuar yanıtların temel düzenleyicilerinden biri olan aktif B hücreleri aracılığıyla da kontrol edilir. Bu sinyal yolakları; reaktif oksijen türleri (ROS), TNF-α, IL-1β gibi proinflamatuar sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi bakteriyel komponentler tarafından aktive edilebilir. Hem hipoksik koşullar hem de proinflamatuar sinyalleme, midkine'nin inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak sentezlenen bir molekül olduğunu ortaya koymaktadır (184, 185).

Midkine'in etkileşimde bulunduğu reseptörler arasında; integrinler, nörojenik lokus çentik homolog protein 2 (Notch2), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör ilişkili protein (LRP) ve reseptör tipi tirozin protein fosfataz zeta (PTP-ζ) yer almaktadır (5). Midkine, genellikle bu reseptörlerden yalnızca birine bağlanmak yerine, birden fazla reseptörden oluşan moleküler bir reseptör kompleksine bağlanarak işlev görür (Şekil 2.1). Bu reseptör kompleksinin

oluşumu, sinyal iletim yollarının koordinasyonunu sağlar ve bu yolla midkine'nin biyolojik işlevlerinin etkin bir şekilde gerçekleştirilmesine aracılık eder (186).



Şekil 2.1. Midkine Reseptörleri ve Etkileri

Midkine'nin reseptör etkileşimleri, çeşitli hücresel süreçlerin düzenlenmesinde kritik rol oynar. Midkine'nin PTP-ζ ile etkileşimi, osteoblast hücre göçünü ve nöral hücrelerin sağkalımını destekler. ALK reseptörüne bağlanması ise, farklı hücre tiplerinde büyüme faktörü benzeri etkiler oluşturur. Ayrıca, midkine'nin LRP ile etkileşimi, anti-apoptotik aktivite göstermesini sağlar (187). Özetle, midkine'nin farklı reseptörlere bağlanarak çeşitli hücre tiplerinde proinflamatuar ve anti-apoptotik yanıtlar oluşturduğu görülmektedir. Bu mekanizmalar aracılığıyla midkine; inflamasyonun şiddetlenmesi, tümör progresyonu ve metastaz gibi patofizyolojik süreçleri destekleyebilir. Bununla birlikte, artan sayıda çalışma midkine'nin malign tümörlerde, otoimmün ve otoinflamatuar hastalıklarda potansiyel bir biyobelirteç olarak işlev görebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, hem midkine'nin kendisi hem de midkine inhibitörleri, bu tür hastalıkların tanı ve tedavisinde gelecek vaat eden hedefler olarak değerlendirilmektedir (188, 189).

2.2.1. Midkine ve İnflamasyon

Midkine, doğal bağışıklık sistemini uyaran antibakteriyel proteinlerle ilişkili olup, inflamasyonu düzenleyen bir büyüme faktörü olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuar süreçler sırasında midkine ekspresyonu artar; bu artış, inflamatuar lökositlerin kemotaksisini teşvik ederken, aynı zamanda düzenleyici T hücrelerin proliferasyonunu baskılayarak inflamatuvar yanıtın şiddetini artırır (5). Ayrıca, midkine anjiyogenez sürecinde nötrofillerin adezyonunu destekleyerek immün yanıtın düzenlenmesinde rol oynar (182). İnflamatuvar süreçlerdeki midkine aktivitesi, özellikle hipoksik koşullar altında endotel hücrelerinde artan gen ekspresyonu ile ilişkilidir. Hipoksik stres sonrasında midkine'nin ekspresyonu artarak, doku canlılığının korunmasına katkı sağlar. İskemik olayları takiben dokularda midkine düzeylerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu artış, midkine'nin apoptozu inhibe etmesi yoluyla doku koruyucu etkiler göstermesine olanak tanır. Ayrıca, midkine'nin anjiyogenezi teşvik etme kapasitesi, doku rejenerasyonunu destekleyen önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır (190).

2.2.2. Midkine ve Apoptoz

Midkine’nin anti-apoptotik aktivitesi, kanser, nörogenez ve doku onarımı gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Midkine, özellikle kanser hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen bir anti-apoptotik büyüme faktörü olarak işlev görmektedir. Örneğin, rabdoid böbrek tümöründen türetilmiş hücrelerde, midkine'nin anti-apoptotik proteinlerden Bcl-2’nin ekspresyonunu artırdığı ve bu yolla apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgular, midkine'nin hücre yaşamını sürdürme ve tümör hücrelerinin hayatta kalmasını destekleme kapasitesine sahip olduğunu ortaya koymaktadır (191).

2.2.3. Midkine ve Merkezi Sinir Sistemi

Midkine’nin merkezi sinir sistemindeki rolü, hem gelişimsel süreçlerde hem de travmatik beyin hasarı gibi patolojik durumlarda kapsamlı şekilde araştırılmıştır. Gelişim sürecinde midkine, özellikle gebeliğin orta dönemine kadar astrositler

tarafından yoğun şekilde sentezlenir, ancak bu dönemin ardından ekspresyon düzeyinde belirgin bir azalma gözlemlenir (192).

Midkine, serebral enfarktüsün erken evrelerinde ve çeşitli nörolojik hastalıklarda da eksprese olur. Bu durumlarda midkine'nin, onarıcı özelliklere sahip bir nörotrofik faktör olarak işlev gördüğü ve hasar görmüş sinir dokularında lokalize olduğu gösterilmiştir. Hayvan modeli çalışmalarında, kısa süreli ön beyin hasarı sonrasında midkine düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmıştır. Benzer şekilde, travmatik omurilik yaralanmalarında da midkine ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, midkine'nin nörolojik hasar durumlarında, özellikle beyin ve omurilik gibi merkezi sinir sistemi dokularında, doku onarımını destekleyen önemli bir faktör olarak görev yaptığını göstermektedir (193).

2.2.4. Midkine ve Kanser

Midkine'nin aşırı ekspresyonu, bugüne kadar en az 20 farklı malignite türünde rapor edilmiştir. Klinik veriler, kanser hastalarında midkine düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek olduğunu ve bu artışın hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasını takiben dolaşımdaki midkine seviyelerinde azalma, buna karşılık nüks durumlarında tekrar artış gözlemlenmektedir. Bu nedenle, dolaşımdaki midkine düzeyleri; kanserin tanısı, prognozu ve tedaviye verilen yanıtın izlenmesi açısından potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir (190).

Midkine'nin tümör gelişimini destekleyen etkisi, özellikle tümör anjiyogenezini indükleme kapasitesine dayanmaktadır. Midkine, güçlü bir pro-anjiyojenik faktör olup, çeşitli çalışmalar midkine'nin anjiyogenezi teşvik ettiğini ve bu yolla tümör progresyonunu hızlandırdığını göstermiştir (194). Ayrıca midkine, sahip olduğu mitojenik, proinflamatuar ve anjiyojenik aktiviteler aracılığıyla metastatik süreci de desteklemektedir. Bu bulgular, midkine'nin doku veya hücre tipinden bağımsız olarak tümör oluşumunda merkezi bir düzenleyici rol üstlendiğini göstermektedir. Dolayısıyla, midkine ekspresyonunu kontrol eden moleküler mekanizmaların detaylı olarak aydınlatılması, tümör direncinin kırılması ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (186).

2.2.5. Midkine'nin Otoimmün ve İnflamatuar Hastalıklar ile İlişkisi

Midkine, otoimmün ve inflamatuar hastalıkların immün yanıt düzenleyicisi olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bu doğrultuda, eklemler başta olmak üzere çeşitli organları etkileyebilen ve en yaygın inflamatuar artrit türü olan romatoid artrit (RA) ile olan ilişkisi ortaya konmuştur. RA patogenezinde, sinovyal inflamasyonun temel belirleyicileri arasında lökosit infiltrasyonu ile birlikte TNF-α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonu yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, midkine'nin RA'lı bireylerin sinoviyal dokularında belirgin düzeyde eksprese edildiğini; buna karşılık sağlıklı bireylerin dokularında ise tespit edilemediğini göstermiştir. Midkine'nin inflamatuar süreçlerdeki etkisi, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuar mediyatörlerin üretimini artırarak nötrofil aktivasyonu ve bu hücrelerin inflamasyon bölgesine kemotaksisini teşvik etmesi yoluyla açıklanmaktadır (188).

Benzer şekilde, otoimmün bir hastalık olan SLE ile ilişkili bulgular da literatürde bildirilmiştir. SLE'nin patogenezi, çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı gelişen otoantikor üretimi ile karakterize edilmektedir. SLE hastalarında plazma midkine düzeylerindeki artışın, lupus'a özgü kutanöz lezyonlar ve proinflamatuar bir sitokin olan IL-17 seviyelerindeki yükselme ile pozitif korelasyon gösterdiği rapor edilmiştir (195). Ayrıca, dolaşımdaki midkine seviyelerindeki artışın, inflamatuar bağırsak hastalıkları grubunda yer alan ülseratif kolit ve Crohn hastalığı vakalarında da saptandığı bildirilmektedir (196, 197).

2.2.6. Midkine ve Deri Hastalıkları

Midkine'nin dermatolojik hastalıklardaki rolünü inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler dikkat çekici bulgular sunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde, midkine ekspresyonu çeşitli cilt hastalıklarına ait doku örneklerinde, özellikle de cilt kanserleri başta olmak üzere geniş bir yelpazede değerlendirilmiştir. Bulgular, özellikle hiperkeratinize lezyonların midkine açısından güçlü pozitif immünohistokimyasal boyanma gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, midkine'nin keratinosit kökenli neoplastik oluşumlar için potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, keratinosit kökenli olmayan tümörlerde (malign melanom dahil) midkine ekspresyonunun negatif olduğu

gözlemlenmiştir. Bu farklılıklar, midkine'nin keratinizasyon sürecinde önemli bir modülatör işlev üstlenebileceği fikrini desteklemektedir (198).

Li ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, psöriyazis hastalarının serumlarında midkine düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği ve metotreksat tedavisi sonrasında bu seviyelerde belirgin bir düşüş gözlemlendiği bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, serum midkine düzeylerinin hastalığın klinik şiddetini değerlendirmede kullanılan Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PASI) skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Elde edilen bulgular, midkine'nin vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGF-A) ekspresyonunu artırarak psöriyazis patogenezinde potansiyel bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir (7).

Ayvaz Çelik ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, hidradenitis süppurativa (HS) hastalarında serum midkine düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte, midkine düzeylerinin hastalığın şiddetiyle istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermediği gözlemlenmiştir. Çalışmada ayrıca, hasta grubunda aktif sigara içme oranı belirgin şekilde yüksek bulunmasına karşın, midkine düzeyleri ile aktif sigara kullanımı arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu bulgular doğrultusunda, midkine'nin otoinflamatuar mekanizmalar aracılığıyla HS'nın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür (8).

2.2.7. Midkine'nin Terapötik Hedef Olarak Kullanımı

Midkine'nin hastalığa özgü patolojik süreçlerdeki rolüne bağlı olarak, terapötik yaklaşımlar midkine'nin inhibisyonunu veya gerekli durumlarda ekzojen midkine takviyesini içerebilir.

Özellikle neoplastik hastalıklarda midkine; tümör hücrelerinin proliferasyonu, farklılaşması ve tedaviye karşı direnç geliştirmesi süreçlerinde etkili rol oynamaktadır. Bu bağlamda, midkine'i hedef alan terapötik stratejiler, özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli kanser türlerinde önemli bir tedavi potansiyeli sunmaktadır. Güncel çalışmalar, midkine'nin çeşitli inhibitörlerle baskılanmasının tümör hücrelerinde tedaviye duyarlılığı artırabileceğini göstermektedir. Örneğin, midkine'e özgü küçük molekül inhibitörlerinden biri olan iMidkine'nin kullanımı, tümör hücrelerinde

apoptoz sürecini indükleyerek deneysel fare modellerinde tümör büyümesini anlamlı düzeyde baskılamıştır. Genel olarak, midkine blokajı hem periferik dokularda hem de merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli doku sistemlerinde, neoplastik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (186, 199).

Midkine'nin farklı biyolojik işlevlerini hedef alarak bu protein üzerindeki düzenleyici mekanizmaları modüle etmeye yönelik alternatif terapötik yaklaşımlar da literatürde önerilmektedir. Bu stratejiler, midkine düzeylerinin endojen yollarla artırılması ya da ekzojen yollarla desteklenmesi gibi farklı uygulamaları içermektedir. Özellikle, midkine ile aktive edilmiş sitotoksik T lenfositlerinin tümör hücrelerine karşı sitolitik aktivite gösterebildiği rapor edilmiştir. Bu bulgu, midkine'nin kanser immünoterapisinde özellikle de terapötik kanser aşılarının geliştirilmesinde potansiyel bir hedef molekül olarak değerlendirilmesini mümkün kılmaktadır (194).

Midkine, yalnızca neoplastik süreçlerde değil, aynı zamanda otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların patogenezinde de rol oynayan, çok yönlü biyolojik işlevlere sahip bir proteindir. Mevcut bulgular, midkine'nin bu hastalıkların tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, hem midkine'nin hem de midkine inhibitörlerinin, otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların gelişim mekanizmalarındaki rollerinin daha ayrıntılı biçimde anlaşılması, bu hastalıkların tedavisinde yeni ve hedefe yönelik terapötik stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır (187).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Midkine Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 29.12.2023 tarihli ve 317 sayılı karar ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2024-9552 proje numarası ile desteklendi. Çalışmaya katılan tüm gönüllü katılımcılardan imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

3.1. Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmamıza Haziran 2024- Ocak 2025 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı polikliniğine başvuran klinik öykü veya dermatolojik muayene ile rekürren aftöz stomatit tanısı alan ve yılda en az 3 kez aft atağı yaşayan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu, polikliniğimize kronik veya inflamatuar bir deri hastalığı dışında herhangi bir deri hastalığı için başvuran gönüllülerden oluşturuldu.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmamızın örneklem sayısının, G Power analizinde $\alpha = 0,05$ ve testin gücü %95 baz alınarak her bir grupta en az 35 olması gerektiği belirlendi. Fakat olası hata payı düşünülerek ve güven aralığında kalınması planlanarak çalışma grupları 44 hasta ve 44 sağlıklı kontrol grubu olacak şekilde belirlendi. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sayı, cinsiyet ve yaş bakımından benzer özelliklerde olması planlandı. RAS hasta grubu ikiye ayrılarak 1. hasta grubu RAS tanısı olan ve aktif aftöz ülseri olan 22 hasta, 2. hasta grubu RAS tanısı olan ancak dermatolojik muayenede oral mukozada aftöz stomatiti düşündürecek herhangi bir lezyonu ve yakınması bulunmayan 22 hasta olarak planlandı. Kontrol grubuna ise RAS tanısı olmayan, immünsupresif ve/veya immünmodulatör ilaç kullanımı olmayan 44 sağlıklı birey dahil edildi.

Dermatolojik muayene sırasında hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanım durumu, sistemik hastalık öyküsü, kullandığı

ilaçlar, Behçet hastalığı/çölyak hastalığı/inflamatuvar bağırsak hastalığı semptom sorgulamaları, günlük diş fırçalama sayısı, ailede 1.derece akrabalarda RAS varlığı, hastalık aktivitesi, aktif aft var ise tipi, sayısı ve yerleşim bölgesi, RAS başlangıç yaşı, RAS tetikleyici faktör varlığı, yıllık aft atak sayısı, hastalık süresi, laboratuvar tetkik sonuçları(hemoglobin, demir, ferritin, yüksek sensitiveli C-reaktif protein, b12 vitamin düzeyi, folat düzeyi) hasta değerlendirme formuna kayıt edildi. Normal değerler Hb için >12,5 gr/dl, serum demiri için >70 ug/dl, serum ferritini için >20 µg/l, vitamin B12 için >250 ng/l, folat için >5 µg/l olarak kabul edildi. Ayrıca hastalar hastalık şiddetine göre tip A, tip B ve tip C olarak hasta değerlendirme formuna not edildi.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1- Dermatolojik muayene ve/veya klinik öykü ile rekürren aftöz stomatit tanısı almış olmak ve yılda en az 3 kez aft atağı yaşamak,

2- Gönüllü olmak

3- 18-65 yaş aralığında olmak

4- RAS dışı oral mukozal tutulumun eşlik ettiği bir dermatolojik hastalığın veya kronik başka bir deri hastalığının olmaması

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1- Gönüllü olmak

2- 18-65 yaş aralığında olmak

3- Oral mukozal tutulumun eşlik ettiği bir dermatolojik hastalığın veya kronik başka bir deri hastalığının olmaması

Hasta ve kontrol grubu için çalışmadan dışlama kriterleri:

1- Çalışmaya dahil olmak istemeyenler

2- Behçet hastalığı, SLE, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi sebebi bilinen rekürren oral aftların olması

3- Otoimmün hastalık ve aktif malign hastalık olması

4- Son 1 aydır antiinflamatuvar ve immunsupresif ilaç kullanım öyküsü olması

3.4. Kan Numunelerinin Alınması ve Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 12 saat açlık sonrasında jelli serum ayrıştırıcılı ve etilendiamintetra-asetik asit (EDTA) içeren kan alma tüplerine antekübital venden kan alındı. Rutin parametrelerin ölçümü aynı gün yapılırken, rutin analizler sonrasında kalan serum örnekleri serum Midkine düzeylerini ölçmek üzere 3500 rpm'de 5 dk santrifüj edilerek serum ve plazma kısmı elde edilmiştir. Daha sonra numuneler eppendorf tüplerine toplam üç porsiyona ayrılarak -80°C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır.

3.5. Kullanılan Malzeme ve Cihazlar

1. Jelli, serum ayrıştırıcılı kan alma tüpleri (BD Vacutainer, SST™ Tubes, 5 mL, 13 x 100 mm, ABD)

2. EDTA içeren kan alma tüpleri (BD Vacutainer, K2EDTA Blood Collection Tubes, 2 mL, 13 x 75 mm, ABD)

3. Santrifüj cihazı (Nüve NF 1200 R, Eppendorf 5415 R eppendorf, Almanya)

4. Derin dondurucu (Kirsch Bosch -80°C, Almanya)

5. Buzdolabı (+4°C), (Bosch, Almanya)

6. Otomatik pipetler (Ependorf Almanya, Gilson Fransa)

7. Vorteks cihazı (Labinco L46, Hollanda)

8. Distile su cihazı (Ekoloji 100 Plus Ultra Pure Water System, Türkiye)

9. Tam kan sayım cihazı (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD)

10. Biyokimya otoanalizörü (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD, Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya)

11. ELİSA plate yıkayıcı (Bio-tek, ELx 50, Biotek Instruments, ABD)

12. ELİSA okuyucusu (Bio-tek ELx800 Microplate Reader, ABD)

3.6. Kullanılan Kitler

1. Tam kan sayımı ölçümü reaktifleri, kontrolleri (Beckman Coulter UniCel DxH 800 tam kan sayım reaktifleri)

2. CRP reaktifi (Cobas CRP, Roche Diagnostics, Almanya)

3.Demir reaktifi (Beckman Coulter AU5800, ABD)

4.Ferritin reaktifi (Siemens Advia Centaur xpt, Almanya)

5.Vitamin B12 reaktifi (Siemens Advia Centaur xpt, Almanya)

6.Folik asit reaktifi (Siemens Advia Centaur xpt, Almanya)

7.Midkine ELİSA kiti (Elabscience, No. E-EL-H2297, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079)

3.7. Biyokimyasal Analizler

3.7.1. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Jelli serum ayrıştırıcı kan alma tüpüne alınan kan numuneleri 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra, santrifüj cihazı ile 3000 rpm'de (revolutions perminute/dakikadaki dönme sayısı) 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrasında serum kısmı elde edildi. Demir ölçümü biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntemle (Beckman Coulter AU 5800, Beckman Coulter, ABD), C-reaktif protein (CRP) ölçümü türbidimetrik yöntemle (Roche Cobas 6000, Roche Diagnostics, Almanya), tam kan sayımı otomatize tam kan sayım cihazında (Beckman Coulter UniCel DxH 800, Beckman Coulter, ABD) ve ferritin, vitamin B12, folik asit ölçümü

clia yöntemi ile (Siemens Advia Centaur xpt, Almanya) aynı gün içinde gerçekleştirildi.

3.7.2. Serum Midkine Düzeyinin Ölçümü

Midkine seviyesinin kantitatif ölçümü, sandwich ELISA (enzim-linked immunosorbent assay) yöntemi ile ticari kit (Elabscience, No. E-EL-H2297, 14780 Memorial Drive, Suite 216, Houston, Texas 77079) kullanılarak yapılmıştır. Kit sensitivitesi 0,09 ng/ml'dir. Kit 8 nokta kalibratör içermekteydi (0,08ng/ml, 0,16ng/ml, 0,32ng/ml, 0,63ng/ml, 1,25ng/ml, 2,5ng/ml, 5ng/ml, 10ng/ml) ve tüm standartlar duplike çalışılarak bu konsantrasyonlara karşılık gelen optik dansite verileri alınmıştır. Prosedür sonunda standartların optik dansite-konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin serum konsantrasyonları bu grafikten yararlanılarak hesaplanmıştır. Serum Midkine konsantrasyon sonuçları Kit 0,09-10 ng/ml saptama aralığına sahipti.

3.8. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi, Süleyman Demirel Üniversitesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 30.0 ve Minitab 18 programları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama ± standart sapma şeklinde sunulmuştur. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntem (Shapiro-Wilk testi) ile değerlendirilmiştir.

İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için Student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü ANOVA, normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenler, frekans ve yüzde olarak sunulmuş; gruplar arasındaki farklar Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Oranların karşılaştırılmasında ise iki oran testi kullanılmıştır.

Değişkenler arası ilişkiler, her iki değişkenin de normal dağılım göstermesi durumunda Pearson korelasyon testi ile, en az bir değişkenin normal dağılmaması veya ordinal olması durumunda ise Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

ROC eğrisi analizi ile hasta ve kontrol gruplarını ayırt eden midkine düzeyi belirlenmiştir. Tüm analizlerde %95 güven aralığı esas alınmış; $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmamıza Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı kliniğine Haziran 2024- Ocak 2025 tarihleri arasında başvuran, 18-65 yaşları arasında olup RAS tanısı alan 44 hasta dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmaya kliniğimize inflamatuvar bir hastalığı olmayıp herhangi bir sebeple başvuran gönüllü 44 kişi de kontrol grubu olarak alınmıştır. Toplamda 88 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların 22'sinde (%50) aktif aft varken, 22'sinde (%50) aktif aft yoktu. Hastaların 10'u (%22,7) erkek, 34'ü (%77,3) kadın iken kontrol grubunun 12'si (%27,3) erkek, 32'si (%72,7) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 33,43 ± 11,58 iken kontrol grubunun yaş ortalaması ise 34,30 ± 11,22 olarak bulundu. Her iki grupta da yaş (p=0,948) ve cinsiyet (p=0,622) dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

Özellik	Hasta Grubu (n=44)	Kontrol Grubu (n=44)	Toplam (n=88)	p
Yaş Ortalaması (±SS)	33,43 ± 11,58	34,30 ± 11,22	-	0,948*
Cinsiyet				
- Erkek, n (%)	10 (%22,7)	12 (%27,3)	22 (%25,0)	0,622†
- Kadın, n (%)	34 (%77,3)	32 (%72,7)	66 (%75,0)	

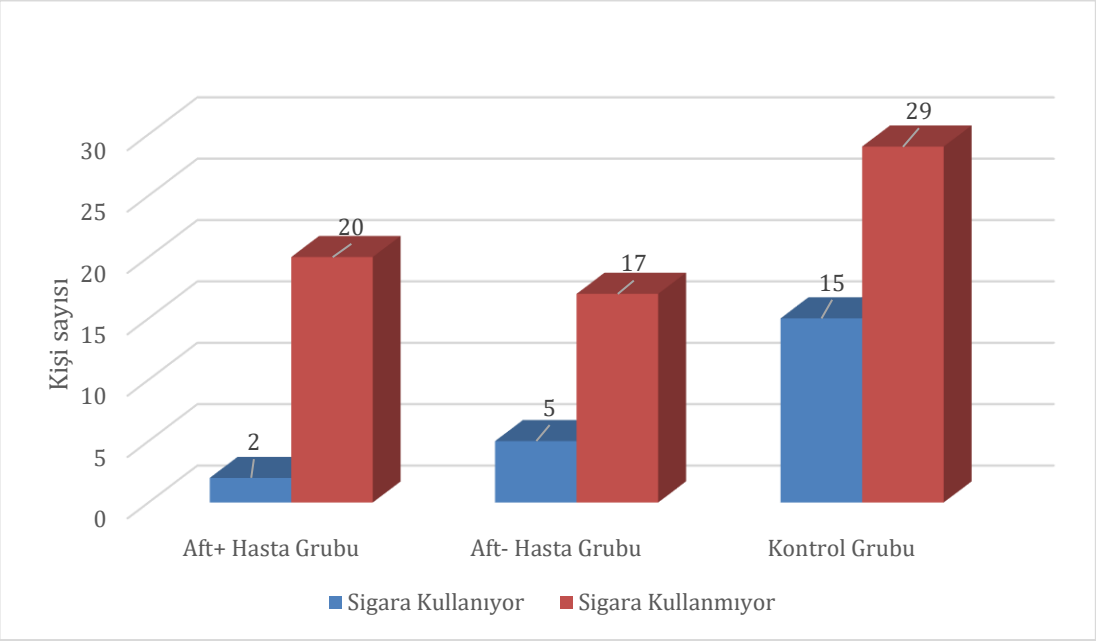
*Bağımsız gruplar T-testi, †Pearson Ki-kare testi, SS: Standart Sapma

Hasta ve kontrol gruplarında sigara kullananların sayısı sırasıyla 7 (%15,9) ve 15 (%34,1) olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,049). Aktif aftı olan grupta sigara kullanan 2 kişi (%9,1) varken aktif aftı olmayan hasta grubunda 5 kişi (%22,7) mevcuttu. İki hasta grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,216) (Tablo 4.2., Şekil 4.1.).

Tablo 4.2. Sigara Kullanımının Gruplara Göre Dağılımı

Grup	Alt Grup	Sigara Kullanan (n, %)	p*
Tüm Popülasyon	Hasta Grubu	7 (%15,9)	
	Kontrol Grubu	15 (%34,1)	**0,049**
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olanlar	2 (%9,1)	
	Aktif Aftı Olmayanlar	5 (%22,7)	0,216

*Pearson Ki-kare testi

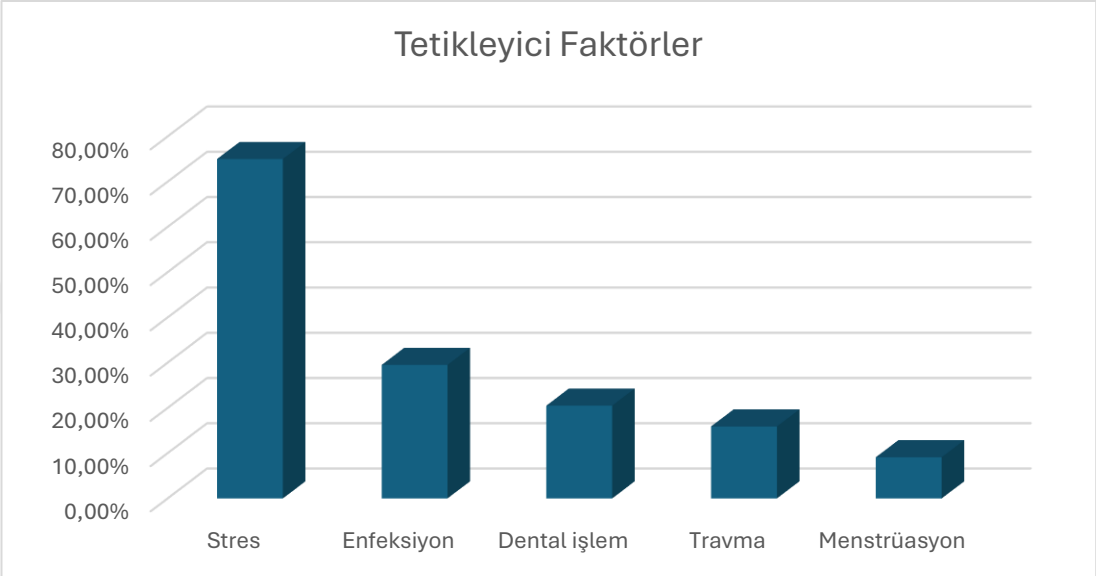


Şekil 4.1. Sigara Kullanımının Gruplara Göre Dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarının VKİ ortalamaları sırasıyla 24,67 ± 4,69 ve 24,94 ± 3,39 olarak bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,761).

Hasta grubunda 24 kişi (%54,5) bir işte aktif çalışıyor iken 13 kişi (%29,5) işsiz ve kalan 7 kişi (%15,9) öğrenciydi, kontrol grubu ise sırasıyla 23 (%52,3), 11 (%25), 10 (%22,7) kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubu arasında çalışma statüsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,699).

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın 38'i (%86,3) RAS ataklarının en az bir tetikleyici faktörle ilişkili olarak ortaya çıktığını bildirdi. Stres 33 hastada (%75) tetikleyici faktör olarak tespit edilirken, enfeksiyon 13 hastada (%29,5), menstrüasyon 4 hastada (%9,1), dental işlem 9 hastada (%20,5), travma ise 7 hastada (%15,9) tespit edildi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Hastaların Belirttikleri Tetikleyici Faktörler

Hasta grubunda toplam hastalık süresi ortalaması 11,11 ± 9,55 yıldı. Hasta grupları içerisinde ise aktif aftı olan grupta ortalama 11,59 ± 11,25 yıl iken aktif aftı olmayan grupta ortalama 10,64 ± 7,71 yıldı. Her iki hasta grubu arasında toplam hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,962) (Tablo 4.3.).

Hastalık başlangıç yaşları incelendiğinde toplam hasta popülasyonu için ortalama 22,32 ± 9,23 yıl, aktif aftı olan grupta ortalama 22,82 ± 9,19 yıl ve aktif aftı olmayan grupta ortalama 21,82 ± 9,46 yıldı. Her iki hasta grubu arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,672) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hasta Grubunda Hastalık Süresi ve Başlangıç Yaşı

Grup	Hastalık Süresi (yıl) (Ort. ± SS)	Başlangıç Yaşı (yıl) (Ort. ± SS)
Toplam Hasta Grubu	11,11 ± 9,55	22,32 ± 9,23
Aktif Aftı Olanlar	11,59 ± 11,25	22,82 ± 9,19
Aktif Aftı Olmayanlar	10,64 ± 7,71	21,82 ± 9,46
p*	0,962	0,672

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Yıllık atak sayısı ortalamaları toplam hasta grubu, aktif aftı olan grup ve aktif aftı olmayan grup için sırasıyla 10,52 ± 8,14, 13 ± 9,44 ve 8,05 ± 5,79 atak/yıl idi. Yıllık atak sayısı, aktif aftı olan hasta grubunda aktif aftı olmayan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,047) (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hasta Grubunda Yıllık Atak Sayısı

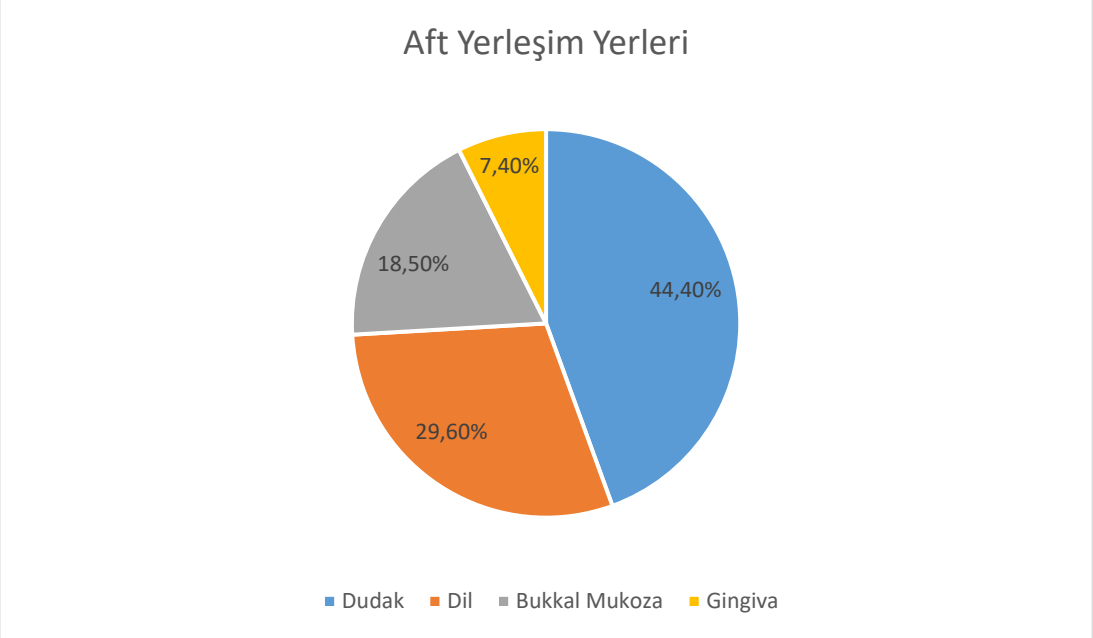
Grup	Yıllık Atak Sayısı (Ort. ± SS)	p*
Toplam Hasta Grubu	10,52 ± 8,14	
Aktif Aftı Olanlar	13 ± 9,44	
Aktif Aftı Olmayanlar	8,05 ± 5,79	**0,047**

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Hasta grubu klinik özellikleri, yıllık atak sayısı ve şiddetine göre sınıflandırıldığında 24'ü (%54,5) tip A, 14'ü (%31,8) tip B ve 6'sı (%13,6) tip C idi. Aktif aftı olan hastaların 18'i (%81,8) tek afta, 4'ü (%18,2) birden fazla afta sahipti. Aft yerleşim yerlerine göre incelendiğinde ise 12 adet (%44,4) dudakta, 8 adet (%29,6) dilde, 5 adet (%18,5) bukkal mukozada, 2 adet (%7,4) gingivada mevcuttu. Hastaların tamamında minör aft bulunmaktaydı (Tablo 4.5., Şekil 4.3.).

Tablo 4.5. Hasta Grubunda Görülen Aftların Klinik Özellikleri

Özellik	Alt Sınıflama	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yıllık Atak Sayısı ve Şiddeti	Tip A (hafif)	24	54,5
	Tip B (orta)	14	31,8
	Tip C (şiddetli)	6	13,6
Aft Sayısı	Tek Aft	18	81,8
	Birden Fazla Aft	4	18,2
Aft Yerleşim Yeri	Dudak	12	44,4
	Dil	8	29,6
	Bukkal Mukoza	5	18,5
	Gingiva	2	7,4
Aft Tipi	Minör Aft	22	100



Şekil 4.3. Aktif Hasta Grubunda Aft Yerleşim Yerleri

44 hastanın 19'unun (%43,2) 1.derece akrabalarında RAS bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise 8 kişinin (%18,2) 1.derece akrabalarında RAS mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında 1.derece akrabada RAS bulunma öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,011). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı

olanlarda 10 kişinin (%45,5) 1.derece akrabalarında RAS öyküsü mevcutken aktif aftı olmayan hasta grubunda 9 kişinin (%40,9) 1.derece akrabalarında RAS mevcuttu. Hastalık aktivitesi ile 1.derece akrabalarda RAS bulunma öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,761).

Birinci derece akrabada RAS öyküsü ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişkiye bakıldığında 1.derece akrabada RAS olanların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 21,42 ± 9,05 yıl iken 1.derece akrabada RAS olmayanların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 23 ± 9,5 yıl idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,461) (Tablo 4.6.).

Birinci derece akrabada RAS öyküsü bulunma durumu ve yıllık atak sayısı arasındaki ilişki incelendiğinde, 1.derece akrabada RAS olanların yıllık atak sayısı ortalaması 12,42 ± 10,24 atak/yıl iken 1.derece akrabada RAS olmayanların yıllık atak sayısı ortalaması 9,08 ± 5,91 atak/yıl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,180) (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta Grubunda RAS Aile Öyküsü ve Yıllık Atak Sayısı

Özellik	1. Derece Akrabada RAS (+)	1. Derece Akrabada RAS (–)	p*
Hastalık Başlangıç Yaşı (Ort. ± SS)	21,42 ± 9,05 yıl	23,00 ± 9,50 yıl	0,461
Yıllık Atak Sayısı (Ort. ± SS)	12,42 ± 10,24 atak/yıl	9,08 ± 5,91 atak/yıl	0,180

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda günlük diş fırçalama sayısına bakıldığında; günde 1 defa fırçalayanlar 22 kişi (%50), günde 2 defa fırçalayanlar 21 kişi (%47,7), günde 3 defa fırçalayanlar 1 kişi (%2,3) iken kontrol grubunda sırasıyla 12 kişi (%27,3), 31 kişi (%70,5) ve 1 kişi (%2,3) olarak bulundu. Hasta grubunda günlük diş fırçalama sayısının ortalaması 1,52 ± 0,54 iken kontrol grubunda 1,75 ± 0,48 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında diş fırçalama sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,043). Hasta grubu içerisinde bakıldığında ise aktif aftı olan kişilerde günlük diş fırçalama ortalaması 1,55 ± 0,51 iken aktif aftı olmayan kişilerde

ortalama 1,5 ± 0,59 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,787) (Tablo 4.7.).

Tablo 4.7. Hasta ve Kontrol Grubunda Günlük Diş Fırçalama Sıklığı

Kategori	Alt Grup	n (%)	Ortalama ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	1 kez: 22 (%50) 2 kez: 21 (%47,7) 3 kez: 1 (%2,3)	1,52 ± 0,54	
	Kontrol Grubu	1 kez: 12 (%27,3) 2 kez: 31 (%70,5) 3 kez: 1 (%2,3)	1,75 ± 0,48	**0,043**
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olanlar	—	1,55 ± 0,51	
	Aktif Aftı Olmayanlar	—	1,50 ± 0,59	0,787

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

4.2. Hasta ve Kontrol Grubunun Hb, hs-CRP ve Serum Demir, Ferritin, Vitamin B12, Folat Değerleri

Hasta grubunun Hb ortalaması 13.63 ± 1.63 gr/dl, kontrol grubunun ise Hb ortalaması 14.37 ± 1.45 gr/dl idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,027). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların Hb ortalaması 13.7 ± 1.54 gr/dl iken aktif aftı olmayan hastaların Hb ortalaması 13.56 ± 1.75 gr/dl olarak saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,786) (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Hasta ve Kontrol Grubunda Hb Ortalamaları

Karşılaştırma	Grup	Hb Ortalaması (gr/dl) ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	13,63 ± 1,63	
	Kontrol Grubu	14,37 ± 1,45	**0,027**
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	13,70 ± 1,54	
	Aktif Aftı Olmayan	13,56 ± 1,75	0,786

*Bağımsız gruplar T-testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda 11 hastanın (%25) kontrol grubunda 4 kişinin (%9,1) Hb'si düşüktü. Hasta ve kontrol grubu arasında Hb yeterliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,047).

Hasta grubunun serum ferritin ortalaması 33.46 ± 40.45 µg/L, kontrol grubunun ise ferritin ortalaması 35.22 ± 34.20 µg/L idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,670). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların ferritin ortalaması 36.78 ± 43.93 µg/L iken aktif aftı olmayan hastaların ferritin ortalaması 30.15 ± 37.39 µg/L olarak saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,385) (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Ferritin Ortalamaları

Karşılaştırma	Grup	Ferritin Ortalaması (µg/L) ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	33,46 ± 40,45	
	Kontrol Grubu	35,22 ± 34,20	0,670
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	36,78 ± 43,93	
	Aktif Aftı Olmayan	30,15 ± 37,39	0,385

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda 26 hastanın (%59,1) kontrol grubunda 21 kişinin (%47,7) ferritini düşüktü. Hasta ve kontrol grubu arasında ferritin yeterliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,285).

Hasta grubunun serum demir ortalaması 77.5 ± 34.55 ug/dL, kontrol grubunun ise demir ortalaması 85.63 ± 38.6 ug/dL idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,301). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların demir ortalaması 76.32 ± 31.94 ug/dL iken aktif aftı olmayan hastaların demir ortalaması 78.68 ± 37.7 ug/dL olarak saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,824) (Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Demir Ortalamaları

Karşılaştırma	Grup	Serum Demir Ortalaması (µg/dL) ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	77,5 ± 34,55	0,301
	Kontrol Grubu	85,63 ± 38,6	
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	76,32 ± 31,94	
	Aktif Aftı Olmayan	78,68 ± 37,7	0,824

*Bağımsız gruplar T-testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda 19 hastanın (%43,2) kontrol grubunda da 19 kişinin (%43,2) serum demiri düşüktü. Hasta ve kontrol grubu arasında demir yeterliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=1).

Hasta grubunun hs-CRP ortalaması 2.33 ± 3.81, kontrol grubunun ise hs-CRP ortalaması 1.69 ± 2.26 idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,617). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların hs-CRP ortalaması 2.92 ± 4.73 iken aktif aftı olmayan hastaların hs-CRP ortalaması 1.73 ± 2.55 olarak saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,127) (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Hasta ve Kontrol Grubunda hs-CRP Ortalamaları

Karşılaştırma	Grup	hs-CRP Ortalaması ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	2,33 ± 3,81	0,617
	Kontrol Grubu	1,69 ± 2,26	
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	2,92 ± 4,73	
	Aktif Aftı Olmayan	1,73 ± 2,55	0,127

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunun serum vitamin B12 ortalaması 320.61 ± 93.7 ng/L, kontrol grubunun ise serum vitamin B12 ortalaması 387.34 ± 123.71 ng/L idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,005). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların vitamin B12 ortalaması 316.45 ± 71.35 ng/L iken aktif aftı olmayan hastaların vitamin B12 ortalaması 324.77 ± 113.36 ng/L olarak

saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,772) (Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Vitamin B12 Ortalamaları

Karşılaştırma	Grup	Vitamin B12 Ortalaması (ng/L) ± SS	p*
Tüm Popülasyon	Hasta Grubu	320,61 ± 93,7	**0,005**
	Kontrol Grubu	387,34 ± 123,71	
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	316,45 ± 71,35	
	Aktif Aftı Olmayan	324,77 ± 113,36	0,772

*Bağımsız gruplar T-testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda 10 hastanın (%22,7) kontrol grubunda 5 kişinin (%11,4) vitamin B12'si düşüktü. Hasta ve kontrol grubu arasında vitamin B12 yeterliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,156).

Hasta grubunun serum folat ortalaması 10.42 ± 4.52 µg/L, kontrol grubunun ise serum folat ortalaması 10.39 ± 4.92 µg/L idi. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,977). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olanların folat ortalaması 9.07 ± 4 µg/L iken aktif aftı olmayan hastaların folat ortalaması 11.76 ± 4.7 µg/L olarak saptandı. İki grup arasında ortalama değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,047) (Tablo 4.13.).

Tablo 4.13. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Folat Ortalamaları

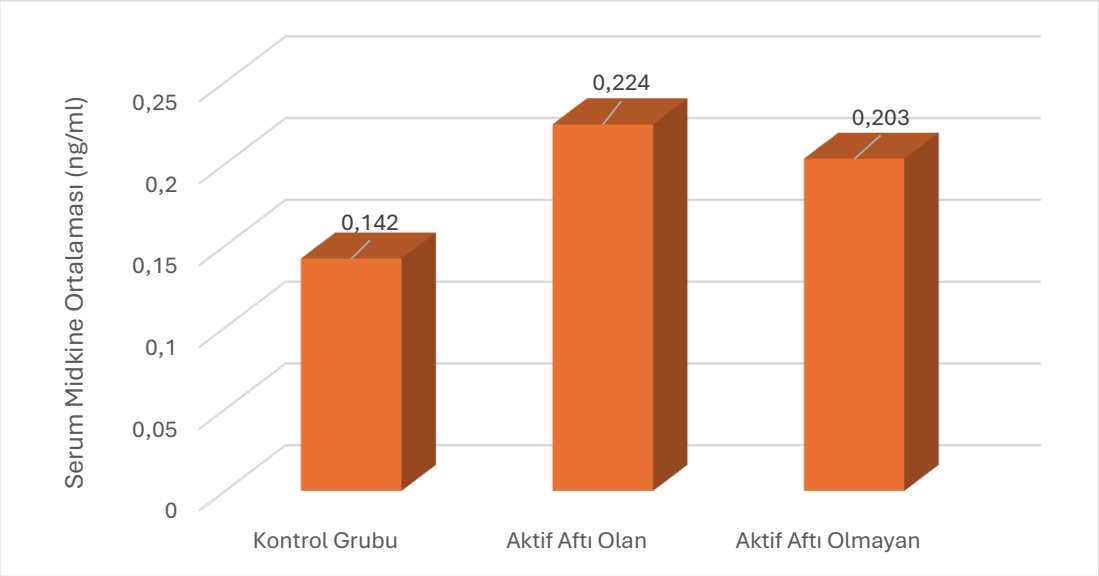
Karşılaştırma	Grup	Folat Ortalaması (µg/L) ± SS	p*
Tüm Katılımcılar	Hasta Grubu	10,42 ± 4,52	0,977
	Kontrol Grubu	10,39 ± 4,92	
Hasta Grubu	Aktif Aftı Olan	9,07 ± 4	**0,047**
	Aktif Aftı Olmayan	11,76 ± 4,7	

*Bağımsız gruplar T-testi, SS: Standart sapma

Hasta grubunda 1 hastanın (%2,3) kontrol grubunda 4 kişinin (%9,1) folatı düşüktü. Hasta ve kontrol grubu arasında folat yeterliliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,167).

4.3. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Midkine Değerleri

Serum midkine düzeyi ortalaması hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0,214 ± 0,148 ng/ml ve 0,142 ± 0,04 ng/ml bulunmuş olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,006). Hasta grubu içerisinde ise aktif aftı olan hastalarda serum midkine ortalaması 0,224 ± 0,173 ng/ml iken aktif aftı olmayan hasta grubunda serum midkine ortalaması 0,203 ± 0,121 ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,605) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Gruplara Göre Serum Midkine Düzeyleri

Serum midkine ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde tüm popülasyonda kadınların ortalama serum midkine değeri 0,19 ± 0,12 ng/ml, erkeklerin ortalama serum midkine değeri 0,14 ± 0,05 ng/ml olarak saptandı ve kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,031). Serum midkine kadın ve erkeklerde sırasıyla hasta grubunda 0,22 ± 0,16 ng/ml ve 0,16 ± 0,07 ng/ml, kontrol grubunda 0,14 ± 0,04 ng/ml ve 0,12 ± 0,03 ng/ml olarak bulundu. Sonuç olarak, hasta ve kontrol

grubu içerisinde cinsiyet ve midkine arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p= 0,299 ve 0,059) (Tablo 4.14.).

Tablo 4.14. Serum Midkine Ölçümlerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması

Midkine Değeri (ng/ml ± SS)	**Kadın**	**Erkek**	**p***
Tüm Popülasyon	0,19 ± 0,12	0,14 ± 0,05	**0,031**
Hasta Grubu	0,22 ± 0,16	0,16 ± 0,07	0,299
Kontrol Grubu	0,14 ± 0,04	0,12 ± 0,03	0,059

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Tüm popülasyonda ve kontrol grubunda yaş ile serum midkine arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla r=0,285 p=0,007 ve r=0,329 p=0,029). Hasta grubunda ise yaş ile midkine arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (r=0,273 p=0,072).

Sigara kullanım varlığı ve serum midkine arasındaki ilişki incelendiğinde tüm popülasyondaki sigara içenlerin serum midkine ortalaması 0,15 ± 0,05 ng/ml, sigara içmeyenlerin serum midkine ortalaması ise 0,18 ± 0,12 ng/ml idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,619) (Tablo 4.15.). Aynı şekilde hasta ve kontrol grubu içerisinde de serum midkine ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla p=0,571 ve 0,681).

Tablo 4.15. Tüm Popülasyonda Serum Midkine Ortalaması ve Sigara Kullanımı

Grup	**Sigara Kullanımı**	**Midkine (ng/ml ± SS, ng/ml)**	**p***
Tüm Popülasyon	Var	0,15 ± 0,05	
	Yok	0,18 ± 0,12	0,619

*Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

Yıllık aft atak sayısı ve serum midkine arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (r=-0,05 p=0,748).

Hastaların tip A, tip B, tip C sınıfına dahil olma durumu ve serum midkine arasındaki ilişki incelendiğinde Tip A olan 24 hastanın serum midkine ortalaması 0,19 ± 0,13 ng/ml, tip B olan 14 hastanın ortalaması 0,21 ± 0,13 ng/ml, tip C olan 6 hastanın

ortalaması ise 0,27 ± 0,22 ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,563) (Tablo 4.16.).

Tablo 4.16. Hasta Grubunda Klinik Alt Tipe Göre Serum Midkine Ortalamaları

Klinik Alt Tip	n (Kişi Sayısı)	Serum Midkine Ort. ± SS (ng/ml)	p*
Tip A	24	0,19 ± 0,13	
Tip B	14	0,21 ± 0,13	
Tip C	6	0,27 ± 0,22	
Toplam	44	-	0,563

*Kruskal-Wallis testi, SS: Standart Sapma

Hastalık süresi ve serum midkine arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (r=0,143 p=0,355).

Hastalık başlangıç yaşı ve serum midkine arasındaki korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (r=0,231 p=0,131).

Aktif aftı olan hasta grubunda aft sayısı ve serum midkine arasındaki korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (r=0,086 p=0,704).

Hasta grubu içerisinde 1.derece akrabalarında RAS öyküsü bulunanların serum midkine ortalaması 0,20 ± 0,11 ng/ml iken 1.derece akrabalarında RAS öyküsü olmayanların serum midkine ortalaması 0,21 ± 0,16 ng/ml idi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,507).

Tüm popülasyonda, hasta grubunda ve kontrol grubunda VKİ ve serum midkine arasındaki korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla r=-0,058 p=0,594, r=-0,110 p=0,477, r=0,013 p=0,932).

Tüm popülasyonda, hasta grubunda ve kontrol grubunda diş fırçalama sıklığı ve serum midkine arasındaki korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (sırasıyla r=-0,105 p=0,332, r=-0,014 p=0,928, r=-0,036 p=0,818).

Tüm popülasyonda serum midkine ve Hb düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bulundu (r=-0,290 p=0,006). Ancak hasta ve kontrol grubunda serum midkine ve Hb düzeyleri arasında korelasyon bulunamadı (sırasıyla r=-0,238 p=0,120 ve r=-0,268 p=0,078).

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunun İkili Korelasyon Analizleri

Hasta grubunda serum vitamin B12 düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif bir korelasyon saptandı (r=0,333 p=0,027).

Hasta grubunda serum ferritin düzeyi ile hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı (r=0,373 p=0,013).

Hasta grubunda yaş ile serum ferritin, folat ve vitamin B12 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı (sırasıyla r=0,341 p=0,023, r=0,420 p=0,005, r=0,389 p=0,009).

Hasta grubunda VKİ ile hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı (r=0,306 p=0,043).

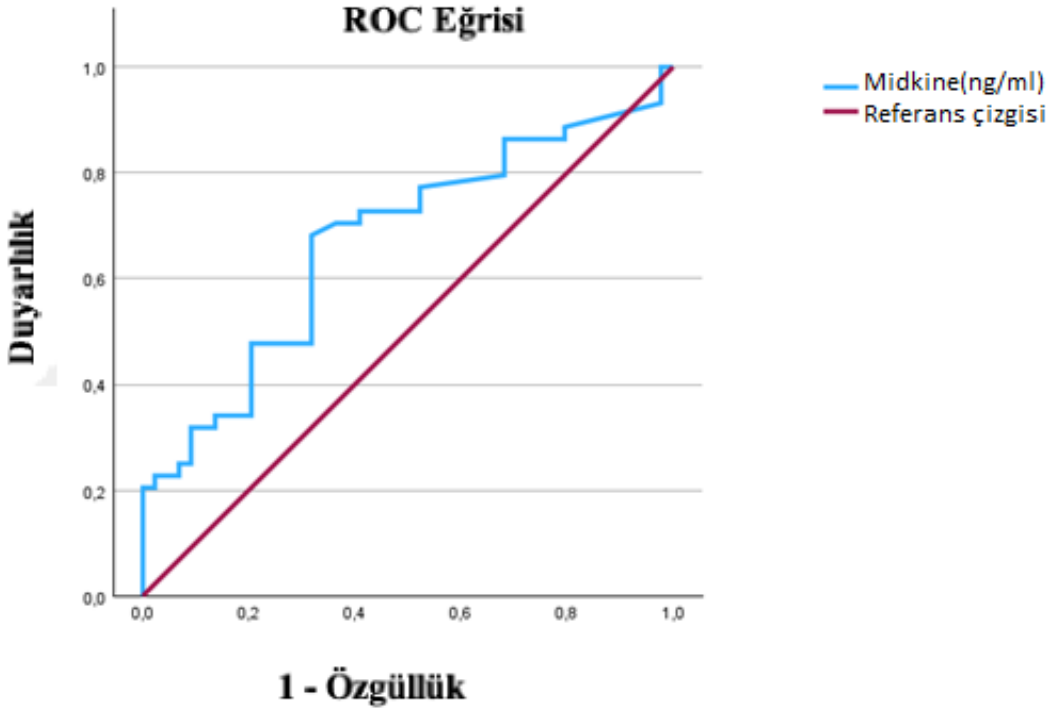
4.5. Serum Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

Hasta grubunda serum midkine düzeyi, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ROC analizi ile kesme değeri hesaplandığında midkine kesme değeri 0,228 ng/mL ve üzerine çıktığında hastalık etmeni olabileceği, duyarlılığının 0,227 özgüllüğünün ise 0,977 olduğu saptandı (Tablo 4.17., Şekil 4.5.).

Tablo 4.17. Serum Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

	EAA	**Std Hata**	**p**	**Kesme Değeri**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**Güven Aralığı (%95)**
Midkine	0,670	0,058	**0,004**	0,228	0,227	0,977	0,556-0,784

EAA: Eğri altında kalan alan, Std: Standart



Şekil 4.5. Midkine'in ROC Analizi ile Değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Rekürren aftöz stomatit oral mukozada ağrılı, tekrarlayan, tek veya çok sayıda ülser ile seyreden inflamatuar bir hastalıktır. RAS, otoinflamatuvar ya da otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişebileceği gibi, çoğu olguda idiopatik özellik gösterdiği için RAS terimi, sıklıkla idiopatik RAS ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır.

Rekürren aftöz stomatitin en sık 10–40 yaş aralığında görüldüğü ve yaş ilerledikçe prevalansının azaldığı bilinmektedir (2). Axéll ve ark., 20333 kişi ile yaptıkları çalışmalarında, yaşla birlikte RAS prevalansının azaldığını ve ileri yaşlarda spontan remisyonun daha sık görülebildiğini bildirmişlerdir (200). Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalamasının 33,43 ± 11,58 yıl olarak saptanması hastalığın en yaygın görüldüğü yaş aralığını yansıtmakta ve literatürle uyum göstermektedir. Yaş ve cinsiyet dağılımları açısından hasta ve kontrol grupları benzerdi. Bu durum, demografik değişkenlerin çalışmanın sonuçları üzerindeki etkisini azaltarak biyolojik ve çevresel etmenlerin daha net değerlendirilebilmesine olanak tanımaktadır. Bir çalışmada, hastalığın kadın bireylerde daha yüksek prevalansla seyrettiği bildirilmiş ve bu durum kadınlardaki hormonal dalgalanmalara bağlanmıştır (201). Söz konusu bulgular, çalışmamızdaki kadın hasta oranının yüksekliği (%77,3) ile de örtüşmektedir.

Sigara kullanımının RAS gelişimi üzerinde olası koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Çalışmalarda sigara içmeyen bireylerde RAS öyküsünün daha sık olduğu ve sigara içenlerde de RAS prevalansının anlamlı şekilde düşük olduğu raporlanmıştır (61, 62). Çalışmamızda da kontrol grubunda sigara kullanım oranı hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti. Bu bulgular, nikotin ve diğer tütün bileşenlerinin oral mukozada keratinizasyonu artırarak mekanik bariyer fonksiyonunu güçlendirebileceği ve bu yolla aft oluşumunu baskılayabileceği yönündeki görüşleri desteklemektedir. Öte yandan, çalışmamızda aktif aftı olan ve olmayan hastalar arasında sigara kullanım oranları benzerdi. Bu sonuçlar, sigara kullanımının RAS'ın başlangıcında koruyucu etkisinin olabileceğini, ancak hastalık aktivitesi üzerinde belirleyici bir etkisinin bulunmayabileceğini düşündürmektedir. Ancak sigaranın diğer sağlık zararları göz önünde bulundurulduğunda bu ilişkinin klinik pratikte öneriye dönüşmemesi gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda RAS tanısı alan 44 hastanın büyük çoğunluğu (%86,3), atakların en az bir tetikleyici faktörle ilişkili olarak ortaya çıktığını bildirdi. Tetikleyiciler arasında stres %75 ile en sık bildirilen faktör olmuş; bunu enfeksiyonlar (%29,5), dental işlemler (%20,5), travma (%15,9) ve menstrüasyon (%9,1) izlemiştir. Bu bulgular, RAS'ın multifaktöriyel doğasını desteklemekte olup, özellikle psikolojik stresin hastalıkta merkezi bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Nitekim, stresin RAS ataklarının başlangıcında son derece önemli bir tetikleyici faktör olduğu gösterilmiştir (202).

Rekürren aftöz stomatitin sıklıkla genç erişkinlik döneminde başladığı bildirilmiştir (17). Çalışmamızda, hastalık başlangıç yaşı tüm hasta popülasyonu için ortalama 22,32 ± 9,23 yıl olarak saptandı. Alt gruplar incelendiğinde, aktif aftı olan bireylerde başlangıç yaşı ortalaması (22,82 ± 9,19) ile aktif aftı olmayan grubun başlangıç yaşı ortalaması (21,82 ± 9,46) benzerdi. Elde edilen bulgular, RAS'ın erken yaşlarda başlamasının sık rastlanan bir özellik olduğunu ortaya koymakla birlikte; aktif lezyon varlığı ile hastalık başlangıç yaşı arasında doğrudan bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda yıllık atak sayıları değerlendirildiğinde, aktif aftı olan hasta grubunda ortalama atak sayısı (13 ± 9,44 atak/yıl) aktif aftı olmayan gruptan (8,05 ± 5,79 atak/yıl) anlamlı olarak yüksekti. Bu bulgu, aktif lezyonu bulunan hastaların klinik açıdan daha yüksek hastalık şiddetine sahip olduğunu düşündürmektedir. Literatürde hastalık şiddeti ile yıllık atak sıklığı arasında doğrudan bir ilişki bulunduğu ve bu durumun hastaların genel yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği bildirilmiştir (4). Sonuçlarımız da aktif lezyon varlığının anlık bir klinik durum olması yanında, yıl içerisinde hastalığın daha şiddetli seyredebileceğinin bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir. Bu doğrultuda, aktif aftı olan hastalarda daha yoğun ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının planlanması gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda RAS'lı hasta grubu, yıllık atak sayısı ve şiddetine göre klinik olarak %54,5'i Tip A, %31,8'i Tip B ve %13,6'sı Tip C olarak sınıflandırıldı. Bu dağılım, RAS'ın klinik heterojenliğini ve hastalığın bireyler arasında gösterdiği değişken seyri ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, RAS hastalarının büyük kısmının

hafif formda (Tip A) seyrettiği, daha şiddetli ve sık ataklarla seyreden formların ise daha az sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (136).

Rekürren aftöz stomatit lezyonları en yaygın olarak labial mukoza, bukkal mukoza ve dilde gözlenmiştir (203). Çalışmamızda lezyon yerleşimleri incelendiğinde, en sık tutulan bölge dudak (%44,4) olurken, dili (%29,6), bukkal mukoza (%18,5) ve gingiva (%7,4) takip etmiştir. Bu bulgu, RAS lezyonlarının en sık hareketli, nonkeratinize mukozalarda yerleştiğini belirten çalışmalarla uyumludur.

Rekürren aftöz stomatitin genetik eğilim gösteren bir hastalık olduğu öne sürülmektedir. Hasta bireylerin birinci derece akrabalarında hastalık görülme oranının, genel popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu ve benzer şekilde ailesel kümelenmenin RAS gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (129, 204). Çalışmamızda da RAS tanılı hastaların %43,2'sinin birinci derece akrabalarında RAS öyküsü bulunduğu belirlenmiş olup, bu oran kontrol grubunda %18,2 olarak saptandı ($p=0,011$).

Literatürde özellikle erken başlangıçlı RAS olgularında genetik yatkınlığın daha belirgin bir rol oynayabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (20). Çalışmamızda, birinci derece akrabalarında RAS öyküsü bulunan bireylerde hastalık başlangıç yaşı ortalaması ($21,42 \pm 9,05$ yıl) ile bu öyküye sahip olmayan bireylerdeki hastalık başlangıç yaşı ortalaması ($23 \pm 9,5$ yıl) benzer bulundu. Bu sonuç, ailesel RAS öyküsünün hastalık başlangıç yaşını bir miktar erkene çekebileceğine işaret etse de, çalışmamızda bu eğilim istatistiksel düzeyde doğrulanmamıştır. Benzer şekilde, birinci derece akrabasında RAS öyküsü bulunan ve bulunmayan bireylerin yıllık atak sayısı ortalaması açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. Bilgilerimize göre literatürde ailesel öykü ile RAS atak sıklığı arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma mevcut değildir. Akintoye ve ark.'nın derlemesinde, RAS etiyolojisinin multifaktöriyel bir yapıya sahip olduğu ve genetik yatkınlığın hastalığın gelişiminde tek başına belirleyici bir unsur olmadığı vurgulanmıştır (12). Sonuç olarak, RAS'ın multifaktöriyel doğası göz önünde bulundurulduğunda, yalnızca ailesel öykü varlığına dayanarak hastalık aktivitesi veya atak sıklığı hakkında güçlü çıkarımlar yapmak mümkün görünmemektedir. Bu ilişkinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi adına, genetik

yatkınlık ile çevresel faktörlerin etkileşimini birlikte ele alan, daha geniş örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde, yetersiz ağız hijyeni ve diş fırçalama sıklığı RAS ile ilişkilendirilmiştir. Hasta bireylerde plak indeksi ve diş eti iltihabı skorlarının daha yüksek olduğu ve bu durumun yetersiz ağız hijyeniyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (205). Sekiz yüz öğrenci ile yapılan başka bir çalışmada, diş fırçalama sırasında meydana gelen lokal travmaların da RAS gelişiminde etkili olabileceği belirtilmiştir (206). Çalışmamızda, hasta grubunda günlük diş fırçalama sıklığı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla 1,52 ± 0,54 ve 1,75 ± 0,48; p=0,043). Bu bulgu, yetersiz ağız hijyeninin RAS gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak, çalışmamızda aktif aftı olan hastalarda diş fırçalama sıklığı ortalaması ve aktif aftı olmayan hastalarda diş fırçalama sıklığı ortalaması benzerdi. Bu durum, diş fırçalama sıklığının RAS'ın aktif döneminde değil, daha çok hastalığın genel seyrinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Sonuçlarımız yetersiz ağız hijyeninin RAS gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini desteklemektedir. Hastalarda ağız hijyeninin iyileştirilmesi, hastalığın önlenmesi ve yönetimi açısından önemli bir strateji olabilir.

Hasta grubunda hastalık süresi arttıkça VKİ'nin de arttığı saptandı (r=0,306, p=0,043). Rekürren aftöz stomatitin süreğen doğası ve tekrarlayan atakları, sistemik inflamatuvar yükü artırarak metabolik parametreleri etkileyebilir. Bu bulgu, kronik inflamasyonun uzun süreli seyri içinde hastalarda kilo artışına neden olabileceğini düşündürebilir.

Hasta grubunun Hb ortalaması (13,63 ± 1,63 g/dL) kontrol grubundan (14,37 ± 1,45 g/dL) anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde Hb düşüklüğü tespit edildi. Bu bulgular, RAS'lı bireylerde anemi prevalansının daha yüksek olduğunu gösterebilir. Burgan ve ark.'nın Ürdün'de 143 hasta ile gerçekleştirdiği bir çalışmada RAS hastalarının %14'ünde, kontrol grubunun ise %10,5'inde anemi saptanmıştır (73). Benzer şekilde, Polonya'da yapılan bir çalışmada RAS hastalarında aneminin kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu rapor edilmiştir (71). Literatürde hemoglobin eksikliğinin, kanın oral dokulara oksijen taşıma kapasitesini azaltarak epitel atrofisine yol açtığı ve bunun da RAS lezyonlarının

gelişimini tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (207). Ayrıca çalışmamızda, hasta grubunda aktif aftı bulunan bireylerle aktif aftı bulunmayanların Hb ortalamaları benzerdi. Bu durum, aneminin RAS'ın aktif döneminden ziyade, hastalığın genel seyrinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde de hematolojik eksikliklerin RAS'ın klinik fenotipini anlamlı derecede etkilemediği, ancak hastalığın ortaya çıkışında rol oynayabileceği belirtilmiştir (71). Sonuçlarımız, RAS'lı bireylerde aneminin daha yaygın olduğunu göstermektedir. Rekürren aftöz stomatit tanısı alan hastalarda hematolojik parametrelerin değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda uygun tedavi yaklaşımlarının planlanması önem arz edebilir.

Çalışmamızda, hasta-kontrol grubu ve aktif aft olan-aktif aftı olmayan gruplar arasında serum ferritin ortalaması açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta grubunda 26 bireyde (%59,1), kontrol grubunda ise 21 bireyde (%47,7) ferritin düşüklüğü tespit edildi. Mousavi ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde, RAS'lı bireylerde ferritin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olmadığı, ancak ferritin eksikliği prevalansının RAS'lı bireylerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (13). Sonuçlarımız, RAS'lı bireylerde serum ferritin düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Hasta grubunda hastalık süresi arttıkça serum ferritin düzeyinin de arttığı saptandı. Uzun süreli RAS hastalarının zamanla beslenme ve vitamin takviyesi yönünden daha dikkatli hale gelmeleri, demir depolarının daha iyi duruma gelmesine neden olabilir. Diğer yönden, ferritin düzeylerinin hastalık süresi ile korelasyon göstermesi, RAS'ın etyopatogenezinde rol oynayan kronik inflamatuar süreçlerin pozitif bir akut faz reaktanı olan ferritin üretimini artırmasıyla ilişkili olabilir. Literatürde serum demir düzeylerinin RAS ile ilişkisine yönelik veriler çelişkilidir. Çalışmamızda, hasta-kontrol grubu ve aktif aft olan-aktif aft olmayan hasta gruplarının serum demir ortalamaları benzerdi. Torabinia ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde, RAS hastalarının serum demir düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (80). Buna karşın literatürdeki farklı çalışmalarda demir düzeyi açısından RAS'lı hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (76, 208). Sonuçlarımız, RAS'lı bireylerde serum demir düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Hasta-kontrol grubu ve aktif aft olan-aktif aft olmayan grupların ortalama hs-CRP düzeyleri benzerdi. Bir çalışmada CRP/albümin oranının RAS hastalarında, özellikle aktif lezyon döneminde, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu oranın hastalık aktivitesini yansıtabilecek bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir (209). Bu bulgu, özellikle aktif aftı olan hastalarda sistemik inflamasyonun RAS patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, Karaer'in 137 hastayı içeren çalışmasında CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (210). Çalışmamızda da hs-CRP düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesinin birkaç nedeni olabilir; RAS'ın çoğunlukla lokalize ve düşük dereceli inflamasyonla seyreden bir hastalık olması, CRP gibi non-spesifik ve sistemik inflamasyon belirteçlerinde anlamlı düzeyde artış gözlenmemesine yol açabilir. Bunun yanı sıra, hs-CRP ölçümünde kullanılan yöntemlerin hassasiyeti ve bireyler arasındaki biyolojik varyasyonlar da sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Hastaların serum vitamin B12 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü (320,61 ± 93,7 ng/L vs. 387,34 ± 123,71 ng/L; p=0,005). Literatürde de benzer şekilde, RAS hastalarında vitamin B12 eksikliğinin sağlıklı bireylere oranla daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Çalışmalarda serum vitamin B12 düzeyleri RAS'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (73, 211). Literatürde vitamin B12 eksikliğinin epitel yenilenmesinde aksamalara ve hücresel bağışıklıkta zayıflamaya yol açarak RAS'a yatkınlık oluşturabileceği bildirilmektedir (212). Bununla birlikte, çalışmamızda RAS'lı hastalar içinde aktif lezyonu olan ve olmayan hastaların serum vitamin B12 düzeyleri benzerdi. Bu durum, vitamin B12 düzeyinin hastalık aktivitesinden ziyade genel yatkınlıkla ilişkili olabileceğini gösterebilir. Benzer şekilde, vitamin B12 eksikliğinin RAS gelişiminde bir risk faktörü olabileceği, ancak her eksikliği olan bireyde RAS gelişmediği ve eksikliğin hastalığın aktivite düzeyini her zaman yansıtmayabileceği rapor edilmiştir (212). Bu nedenle vitamin B12 düzeylerinin RAS açısından bir predispozisyon unsuru olabileceği ancak tek başına belirleyici olmadığı düşünülmektedir. Ayrıca RAS hasta grubunda serum vitamin B12 düzeyi arttıkça hastalık başlangıç yaşının da arttığı saptandı. Bu ilişki B12 seviyelerinin yüksek olmasının hastalığın başlangıç yaşını erteleyebilme potansiyeli olduğunu ve

dolayısıyla B12 takviyelerinin hastalığın başlangıcı açısından koruyucu bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Başka bir açıdan da, gözlenen pozitif korelasyon hastalık başlangıcı daha geç olan hastaların, hastalığın başlangıcını geciktirecek yaşam tarzı uygulamalarını (düzenli beslenme, vitamin takviyesi ve sık medikal değerlendirme) benimsemiş olmalarıyla açıklanabilir.

Hasta grubu ile kontrol grubunun serum folat düzeyi ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde folat düzeylerinin RAS ile ilişkisi net değildir. Olson ve ark., hasta ve kontrol grubu arasında serum folat düzeyi açısından anlamlı fark olmadığını raporlamışlardır (76). Ancak Mousavi ve ark.'nın yaptığı meta-analiz çalışmasında folat eksikliği olan kişilerde RAS gelişme riskinin 1,51 kat arttığı bildirilmiştir (13). Çalışmamızda, hasta grubu içinde aktif lezyonu olan bireylerin serum folat düzeyleri, aktif lezyonu olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düşüktü (9,07 ± 4 μg/L vs. 11,76 ± 4,7 μg/L; p=0,047). Bu durum, folat düzeyinin hastalık aktivitesini etkileyebilecek bir biyokimyasal parametre olabileceğini düşündürmektedir. Aktif dönemde folat düzeylerinin düşük bulunması, folatın mukozal hücre yenilenmesindeki rolü ile açıklanabilir.

Hasta grubunda yaşın artması ile serum ferritin, folat ve vitamin B12 düzeylerinin de arttığı tespit edildi. Bu bulgular, yaşın ilerlemesiyle birlikte bireylerin daha dengeli beslenmeleri, sağlık kontrollerine daha fazla önem vermeleri veya eksik vitaminlerin takviye edilmesi gibi nedenlerle açıklanabilir.

Midkine, embriogenezis sürecinde aktiftir ve yetişkin dokularda genellikle düşük düzeyde eksprese edilir. Heparin bağlayıcı bir büyüme faktörü olup inflamasyon, anjiyogenez ve hücresel stres yanıtlarında önemli rol oynamaktadır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, midkine'in inflamatuvar hastalıklardaki rolünü vurgulamaktadır ve özellikle sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında serum midkine düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (195, 196). Çalışmamızda, RAS tanılı bireylerde serum midkine düzeyleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptandı (0,214 ± 0,148 ng/ml vs. 0,142 ± 0,04 ng/ml; p=0,006). Bu bağlamda, RAS'ın da inflamatuvar bir süreç içermesi göz önüne alındığında, çalışmamızda elde edilen bulgular midkine'in RAS patofizyolojisinde rol oynayabileceğine işaret edebilir. Diğer yönden

bakıldığında ise, RAS'ın etyopatogenezinde hücresel bağışıklık, özellikle de T helper hücreleri önemli bir yer tutmaktadır. Th1 ve Th17 hücrelerinin aktifleşmesi sonucu üretilen sitokinler, oral mukozada inflamatuvar yanıtı başlatmakta ve doku hasarına neden olmaktadır (29, 34). Midkine'in dendritik hücre migrasyonunu destekleyerek Th1 yanıtını güçlendirdiği ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasına katkıda bulunarak IL-17 aracılı inflamasyonu şiddetlendirdiği bilinmektedir (188, 195). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda RAS hastalarında gözlenen artan midkine düzeyleri Th1/Th17 kaynaklı immün yanıtları yansıtıyor olabilir. Çalışmamızda, aktif aftı olan hastalar ile aktif aftı olmayan hastaların serum midkine düzeyleri benzerdi. Bu sonuç midkine artışının aktif lezyon varlığına bağlı olmaksızın, RAS'a yatkınlıkla ilişkili kronik bir inflamatuvar zemini temsil ediyor olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, midkine'in RAS patogenezindeki rolü çok yönlü görünmektedir; T hücre yanıtlarını düzenlemede ve inflamatuvar sürecin devamında etkili olabilir.

Çalışmamızda serum midkine düzeyleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde, tüm popülasyonda kadın bireylerde erkeklere göre anlamlı derecede yüksek midkine düzeyleri saptandı (0,19 ± 0,12 ng/ml vs. 0,14 ± 0,05 ng/ml; p=0,031). Bununla birlikte, hasta ve kontrol grupları kendi içlerinde değerlendirildiğinde, cinsiyet ile serum midkine düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçlarımız, genel populasyonda gözlenen bu farkın hastalık durumundan bağımsız, fizyolojik veya hormonal faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kadınlarda bağışıklık sisteminin proinflamatuvar yanıt oluşturma eğiliminin daha belirgin olduğu, bu durumun sitokin profili ve immün mediatörlerin ekspresyonunu da etkileyebileceği bilinmektedir (213). Bu bağlamda, cinsiyete bağlı hormonal farklılıkların, midkine düzeylerinde etkili olabileceği düşünülebilir. Ancak, RAS hastalarında cinsiyet ile midkine düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olması, midkine'in hastalık patogenezindeki rolünün cinsiyetten bağımsız olabileceğine de işaret etmektedir.

Tüm popülasyonda yaş arttıkça serum midkine düzeyinin de arttığı saptandı. Bu ilişki RAS hastalarıyla sınırlandığında anlamlı düzeye ulaşmamakla birlikte, kontrol grubunda yaşın artmasıyla midkine düzeyinin artışı dikkat çekmiştir. Midkine, yaşlanmayla birlikte artan oksidatif stres ve inflamasyonun yanı sıra hücre proliferasyonu, doku tamiri ve anjiyogenez gibi süreçlerde görev alan bir büyüme

faktörüdür. Bu nedenle yaşla birlikte artan midkine düzeyi beklenen bir durumdur (214). Hasta grubunda RAS'a özgü mukozal inflamasyon, sistemik dolaşımdaki midkine düzeylerini yaşla ilişkili artıştan bağımsız etkileyebilir. Literatürde de inflamatuvar veya otoimmün hastalıklarda midkine düzeylerinin yaş etkisinden bağımsız olarak değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir (196, 197).

Tüm popülasyonda sigara içenler ile sigara içmeyenler arasında serum midkine ortalamaları açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Benzer şekilde, hasta ve kontrol gruplarında da serum midkine düzeyleri ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Periferik arter hastaları ve HS hastaları ile yapılan çalışmalarda serum midkine düzeyleri ile sigara kullanımı arasında ilişki saptanmamıştır (8, 215). Bu sonuçlar, sigara kullanımı ile midkine arasında ilişki olmayabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından biri, sigara kullanım durumunun yalnızca varlık-yokluk şeklinde sorgulanmış olmasıdır. Sigara içme süresi, günlük tüketim miktarı (paket/yıl) gibi nicel verilerin eksikliği, sigaranın serum midkine düzeyleri üzerindeki potansiyel etkisinin yeterince değerlendirilememesine neden olmuş ve sigara kullanımının midkine düzeyine olası etkisi göz ardı edilmiş ya da maskelenmiş olabilir.

Hastalarda serum midkine düzeyleri ile hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve aile öyküsü arasındaki ilişkiler incelendiğinde tüm değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer şekilde, aktif aftı olan hastalarda lezyon sayısı ile serum midkine düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması, midkine'in lokal inflamasyon düzeyiyle her zaman paralel seyretmeyebileceğini gösterebilir. RAS multifaktöriyel bir hastalık olup, lezyon sayısını etkileyen çok sayıda bireysel ve çevresel faktörün varlığı bu ilişkiyi maskelemiş olabilir.

Hasta ve kontrol grubunda yapılan korelasyon analizlerinde VKİ ile serum midkine düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. VKİ ile inflamatuvar biyobelirteçler arasındaki ilişki bazı çalışmalarda ortaya konmuş olsa da, midkine düzeyinin VKİ ile bağlantısı konusunda literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Fan ve ark., obez ve normal fareleri karşılaştırdığı çalışmalarında, obez farelerde serum midkine düzeyini daha yüksek raporlamışlardır (216). Yine malign hastalığı olmayan çocuklarda serum midkine düzeyi ile obezite varlığı arasında pozitif ilişki saptanmıştır

(217). Buna karşın sağlıklı çocuklarda VKİ ile serum midkine düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı raporlanmıştır (218). Bu bağlamda, çalışmamızda da midkine düzeylerinin VKİ'den bağımsız olması, RAS'ta bu biyobelirtecin sistemik metabolik faktörlerden ziyade lokal veya bağışıklıkla ilişkili süreçlerden etkilenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm popülasyonda, hasta grubunda ve kontrol grubunda diş fırçalama sıklığı ve serum midkine düzeyleri arasındaki korelasyon analizlerinde anlamlı ilişki bulunmadı. Ağız hijyeni RAS üzerinde etkili olabilmekle birlikte, bu etkinin midkine aracılığıyla gerçekleşmeyebileceği veya midkine düzeylerindeki olası değişikliklerin hafif düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı olmayacak kadar küçük olduğu varsayılabilir.

Serum midkine düzeyi için yapılan ROC analizinde 0,228 ng/mL'lik kesme değeriyle %97,7 gibi yüksek bir özgüllük değeri saptandı. Yüksek özgüllük, testin yanlış pozitif sonuç verme olasılığının son derece düşük olduğunu ve negatif çıkan bireylerin büyük çoğunluğunun gerçekten hastalık taşımadığını göstermektedir. Bu bağlamda, midkine düzeylerinin belirli bir eşik değerin üzerine çıkması, RAS tanısında yanlış tanı oranını azaltabilecek yüksek doğrulukta bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir. Özellikle inflamatuvar ya da immün kökenli hastalıklarda özgüllüğü yüksek biyobelirteçlerin kullanılması, klinik karar sürecinde gereksiz tetkiklerin ve yanlış yönlendirmelerin önüne geçerek tanısal etkinliği artırmaktadır. Ancak düşük duyarlılık oranı (%22,7), midkine'in tek başına bir tarama testi olarak kullanımı için sınırlayıcı olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri; hem konvansiyonel biyokimyasal parametrelerin hem de yeni biyobelirteç olarak önerilen midkine'in değerlendirilmiş olması, midkine düzeyini etkileyebilecek komorbiditeleri, ilaç kullanımları ve malign hastalığı olan katılımcıların dışlanmış olması ve RAS patogenezinde midkine ile yapılan literatürdeki ilk çalışma olmasıdır. Çalışmamızın kısıtlılıkları; örneklem sayısının nispeten sınırlı olması, aktif aftı olan hasta grubundaki tüm hastaların minör afta sahip olması ve sigara kullanımının nicel olarak değerlendirilmemesidir.

Sonuçlarımız, midkine'in inflamatuvar bir hastalık olan RAS'ın patogenezinde rol oynayabileceğini ve yüksek özgüllük değeri sayesinde tanıda önemli bir

biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız; RAS patogenezinin aydınlatılmasına, yanlış tanı oranlarının azaltılmasına, ayırıcı tanı sürecine katkı sağlanmasına ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, midkine'in T helper hücreleriyle olan etkileşimi göz önünde bulundurulduğunda, bu molekülün RAS'ta yalnızca potansiyel bir biyobelirteç değil, aynı zamanda terapötik bir hedef olarak değerlendirilmesine yönelik ileri düzey araştırmalara bilimsel zemin oluşturabilir. RAS patogenezinin ve midkine'in RAS'taki rolünün aydınlatılması için hem serum hem de doku düzeyinde geniş vaka serilerinde yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamız rekürren aftöz stomatitli hastaların ve sağlıklı kontrollerin serum midkine düzeyinin değerlendirildiği ve bu parametrenin hastalık aktivitesi, biyokimyasal parametreler ile ilişkisinin ilk defa araştırıldığı özgün bir çalışmadır.
- Hasta grubunda serum midkine düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. ROC eğrisi ile kesme değeri hesaplandığında midkine kesme değeri 0,228 ng/mL ve üzerine çıktığında hastalık etmeni olabileceği, duyarlılığının %22,7 özgüllüğünün ise %97,7 olduğu tespit edilmiştir. Yüksek özgüllük, testin yanlış pozitif sonuç verme olasılığının son derece düşük olduğunu ve negatif çıkan bireylerin büyük çoğunluğunun gerçekten hastalık taşımadığını göstermektedir.
- Hasta grubu içerisinde hastalık aktivitesi ile midkine arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.
- Tüm popülasyonda serum midkine düzeyi kadınlarda erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır.
- Tüm popülasyonda ve kontrol grubunda yaş ile serum midkine arasında pozitif ilişki bulunmuştur.
- Tüm popülasyonda serum midkine ve Hb düzeyleri arasında negatif ilişki bulunmuştur.
- Sigara kullanımı sağlıklı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Hasta grubunda stres varlığı aft oluşumunu en sık tetikleyen faktör olarak tespit edilmiştir.
- Aktif aftı olan hasta grubunda aktif aftı olmayan hasta grubuna göre yıllık atak sayısı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.
- Aktif aftı olan hasta grubunda dudak mukozası en sık aft yerleşim yeri olarak bulunmuştur.
- Hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre 1.derece akrabada RAS öyküsü varlığı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

- Günlük diş fırçalama sıklığı sağlıklı kontrol grubunda hasta grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
- Sağlıklı kontrol grubunda serum hemoglobin ve vitamin B12 düzeyleri hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.
- Aktif aftı olmayan hasta grubunda aktif aftı olan hasta grubuna göre serum folat düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.
- Hasta grubunda serum vitamin B12 düzeyi ile hastalık başlangıç yaşı arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır.
- Hasta grubunda serum ferritin düzeyi ve VKİ ile hastalık süresi arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptanmıştır.
- Hasta grubunda yaş ile serum ferritin, folat ve vitamin B12 düzeyleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur.

Özetle çalışmamızda malignitelerde, otoimmün ve inflamatuvar tabanlı hastalıklarda önemli rol alabileceği öne sürülen ve daha çok malignitelerde araştırılmış midkine'in serum düzeyleri rekürren aftöz stomatit hastalarında ayrıntılı olarak incelenmiş, hastalık şiddeti ve aktivitesi ile ilişkisinin ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda hasta grubunda serum midkine düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Üstelik 0,228 ng/mL'lik kesme değeri için %97,7 gibi yüksek özgüllük değerine ulaşıldı. Ayrıca RAS hasta grubunda midkine düzeylerinin yaş ve cinsiyetten bağımsız artış göstermesi bu molekülün RAS patogenezindeki rolünü belirginleştirmekte ve demografik değişkenlerden etkilenmeyen potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak serum midkine düzeyi ile hastalık şiddeti ve aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

ÖZET

Rekürren Aftöz Stomatit Hastalarında Serum Midkine Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Rekürren Aftöz Stomatit (RAS), toplumun geniş bir kesimini etkileyen, ağrılı oral ülserlerle karakterize, tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olup genetik yatkınlık, mikrobiyal etkenler, hematolojik eksiklikler, stres ve bağışıklık sistemi bozuklukları gibi birçok faktörle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu karmaşık yapının anlaşılması, tanı ve tedavi süreçlerinde biyobelirteç ihtiyacını gündeme getirmektedir. Midkine, çeşitli dokularda eksprese edilen ve başta inflamasyon olmak üzere birçok fizyopatolojik süreçte etkili olan bir büyüme faktörüdür. Özellikle Th1 tipi immün yanıt ile ilişkili pek çok hastalıkta serum düzeylerinin arttığı ispatlanmıştır. Literatürde RAS'lı hastalarda serum midkine düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız, midkine düzeyinin RAS patogenezindeki olası yerini değerlendirmeyi ve midkine'in hastalık aktivitesiyle olan ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Çalışmamıza 44 RAS hastası ve yaş ile cinsiyet açısından eşleştirilmiş 44 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Katılımcıların detaylı klinik öyküleri alınmış, hs-CRP, vitamin B12, folat, hemoglobin, demir, ferritin parametreleri ölçülmüştür. Serum midkine düzeyleri de ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 30.0 ve Minitab 18 programı ile analiz edilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunun serum midkine düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (p= 0,006). ROC analizinde midkine'in 0,228 ng/mL kesme değeri için %97,7 özgüllük, %22,7 duyarlılıkla RAS'ı ayırt etmede etkili olabileceği belirlenmiştir. Bu sonuç midkine'in RAS tanısında yüksek özgüllüğe sahip destekleyici bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir Midkine düzeyi ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca kontrol grubunda serum hemoglobin ve vitamin B12 düzeyleri hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışma, midkine'in RAS'ın tanı sürecinde ve etyopatogenezinin aydınlatılmasında potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymakta; bu doğrultuda, midkine ile RAS arasındaki ilişkiyi inceleyecek çalışmalara bilimsel bir temel oluşturabileceğini düşündürmektedir. RAS patogenezinin ve midkine'in bu süreçteki olası rolünün daha kapsamlı biçimde anlaşılabilmesi için hem serum hem de doku düzeyinde yapılacak geniş örneklemli ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Biyobelirteç, inflamasyon, midkine, rekürren aftöz stomatit, Th1

ABSTRACT

Evaluation of Serum Midkine Levels in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is a common, painful, and relapsing inflammatory disease characterized by oral ulcerations that affects a significant portion of the population. Although its etiopathogenesis has not yet been fully elucidated, it is thought to be associated with multiple factors including genetic predisposition, microbial agents, hematologic deficiencies, psychological stress, and immune system dysregulation. The complexity of these interactions underscores the need for reliable biomarkers in the diagnostic and therapeutic processes. Midkine, a heparin-binding growth factor expressed in various tissues, plays a role in several pathophysiological processes, particularly inflammation. It has been shown that midkine levels are elevated in many diseases associated with Th1-type immune responses. However, no studies have been identified in the literature that investigate serum midkine levels in patients with RAS. This study aims to evaluate the potential role of midkine in the pathogenesis of RAS and to explore its association with disease activity.

A total of 44 patients diagnosed with RAS and 44 age and sex matched healthy volunteers were included in the study. Detailed clinical histories were obtained from all participants, and laboratory parameters including hs-CRP, vitamin B12, folate, hemoglobin, iron, and ferritin were measured. Serum midkine levels were assessed using the ELISA method. Statistical analyses were performed using SPSS version 30.0 and Minitab 18 software.

Our findings demonstrated that serum midkine levels were significantly higher in the patient group compared to the control group ($p = 0.006$). ROC analysis revealed that a cut-off value of 0.228 ng/mL for midkine yielded a specificity of 97.7% and a sensitivity of 22.7%, suggesting that midkine may serve as a highly specific supportive biomarker in the diagnosis of RAS. No statistically significant correlation was found between serum midkine levels and disease activity or severity. Additionally, serum hemoglobin and vitamin B12 levels were significantly higher in the control group compared to the patient group.

In conclusion, this study suggests that midkine may be considered a potential biomarker in the diagnostic evaluation and elucidation of the pathogenesis of RAS. These findings provide a scientific basis for future research investigating the relationship between midkine and RAS. Further large-scale studies at both serum and tissue levels are warranted to clarify the role of midkine in the pathophysiology of RAS.

Keywords: Biomarker, inflammation, midkine, recurrent aphthous stomatitis, Th1

KAYNAKLAR

1. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. Dermatol Ther. 2022;35(6):e15500.

2. 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. 2004;33(3):221-34.

3. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014;62(3):205-15.

4. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. Oral Dis. 2004;10(6):335-45.

5. Muramatsu T. Midkine, a heparin-binding cytokine with multiple roles in development, repair and diseases. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2010;86(4):410-25.

6. Marpaung B, Ginting AR, Sjah OM. Serum Midkine Levels in Systemic Lupus Erythematosus. Open Access Maced J Med Sci. 2018;6(8):1323-7.

7. Li L, Shucheng H, Fu L, Pei B, Xu W, Jiang X. Overexpression and potential roles of midkine via regulation of vascular endothelial growth factor A in psoriasis. Exp Dermatol. 2023;32(9):1383-93.

8. Ayvaz Celik HH, Korkmaz S. Evaluation of serum midkine levels and metabolic parameters in patients with hidradenitis suppurativa. Arch Dermatol Res. 2023;315(7):1909-14.

9. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol. 2016;34(4):475-81.

10. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2014;58(2):281-97.

11. Reddy SM, Kumar Vadivel J, Ramalingam K. Prevalence of Aphthous Stomatitis: A Cross-Sectional Epidemiological Study. Cureus. 2023;15(11):e49288.

12. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2005;49(1):31-47, vii-viii.

13. Mousavi T, Jalali H, Moosazadeh M. Hematological parameters in patients with recurrent Aphthous Stomatitis: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2024;24(1):339.

14. Manoj MA, Jain A, Madtha SA, Cherian TM. Prevalence and risk factors of recurrent aphthous stomatitis among college students at Mangalore, India. PeerJ. 2023;11:e14998.

15. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship, II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980;49(5):409-12.

16. Ship, II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1972;33(3):400-6.

17. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int. 2000;31(2):95-112.

18. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med. 2012;41(8):577-83.

19. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship, II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977;43(6):886-91.

20. Ship, II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. J Dent Res. 1965;44(5):837-44.

21. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg. 2008;46(3):198-206.

22. Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. BMC Oral Health. 2009;9:31.

23. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg. 1997;16(4):278-83.

24. Kobayashi T, Sudo Y, Okamura S, Ohashi S, Urano F, Hosoi T, et al. Monozygotic twins concordant for intestinal Behcet's disease. J Gastroenterol. 2005;40(4):421-5.

25. Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Miziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75(3):426-31.

26. Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1985;59(4):364-70.

27. Albanidou-Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, Papanayotou P. HLA-A,B,C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. Ann Dent. 1988;47(1):5-8, 15.

28. 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. 2008;35(6):427-32.

29. Borra RC, Andrade PM, Silva ID, Morgun A, Weckx LL, Smirnova AS, et al. The Th1 /Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray. J Oral Pathol Med. 2004;33(3):140-6.

30. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunol Lett. 2005;99(1):57-62.

31. Hietanen J, Hayrinen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Konttinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? J Oral Pathol Med. 2012;41(2):158-64.

32. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzynski M, et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcer pathogenesis. J Oral Pathol Med. 2003;32(8):475-81.

33. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. Semin Cutan Med Surg. 1997;16(4):284-94.

34. Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, Tchorzewski H, Lewkowicz P. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2011;59(5):399-406.

35. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniades 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. 2007;212(2):101-5.

36. 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. 2008;37(8):462-7.

37. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol. 1998;134(7):827-31.

38. 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):917-22.

39. Hasan A, Childerstone A, Pervin K, Shinnick T, Mizushima Y, Van der Zee R, 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. 1995;99(3):392-7.

40. Yang Z, Cui Q, An R, Wang J, Song X, Shen Y, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. BMC Oral Health. 2020;20(1):128.

41. Bankvall M, Sjoberg F, Gale G, Wold A, Jontell M, Ostman S. The oral microbiota of patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Microbiol. 2014;6:25739.

42. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. J Oral Microbiol. 2015;7:27150.

43. Kim YJ, Choi YS, Baek KJ, Yoon SH, Park HK, Choi Y. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. BMC Microbiol. 2016;16 Suppl 1:57.

44. Dong Y, Lou F, Yan L, Luo S, Zhang Y, Liu Y, et al. Salivary microbiota and metabolic phenotype of patients with recurrent aphthous ulcers. Oral Dis. 2024;30(7):4412-25.

45. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. J Oral Pathol Med. 1993;22(2):64-8.

46. Ghodratnama 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. 1997;26(4):192-7.

47. Ghodratnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 1999;28(1):12-5.

48. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. Br J Dermatol. 2000;143(6):1261-5.

49. Hasan AA, Ciancio S. Association between ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the emergence of aphthous-like ulcers. J Int Acad Periodontol. 2009;11(1):155-9.

50. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Oral Pathol Med. 1995;24(1):46-8.

51. Yamamoto K, Matsusue Y, Horita S, Minamiguchi M, Komatsu Y, Kirita T. Nicorandil-induced oral ulceration: report of 3 cases and review of the Japanese literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112(6):754-9.

52. Kvam E, Gjerdet NR, Bondevik O. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment. Community Dent Oral Epidemiol. 1987;15(2):104-7.

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

54. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 1996;25(7):357-9.

55. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, Lopez-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16(1):e33-6.

56. Ohashi M, Iwase M, Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. J Oral Pathol Med. 1999;28(8):355-9.

57. Fakhry-Smith S, Din C, Nathoo SA, Gaffar A. Clearance of sodium lauryl sulphate from the oral cavity. J Clin Periodontol. 1997;24(5):313-7.

58. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2019;48(5):358-64.

59. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. Oral Dis. 1999;5(1):39-43.

60. Wang X, Luo N, Mi Q, Kong W, Zhang W, Li X, et al. Influence of cigarette smoking on oral microbiota in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Investig Med. 2022;70(3):805-13.

61. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. Int J Dermatol. 2000;39(5):358-60.

62. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? Ther Clin Risk Manag. 2010;6:573-7.

63. McRobbie H, Hajek P, Gillison F. The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. Nicotine Tob Res. 2004;6(4):655-9.

64. Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. Lancet. 2003;361(9363):1069-70.

65. Alshahrani S, Baccaglini L. Psychological screening test results for stress, depression, and anxiety are variably associated with clinical severity of recurrent aphthous stomatitis and oral lichen planus. J Evid Based Dent Pract. 2014;14(4):206-8.

66. Suresh KV, Shenai P, Chatra L, Ronad YA, Bilahari N, Pramod RC, et al. Oral mucosal diseases in anxiety and depression patients: Hospital based observational study from south India. J Clin Exp Dent. 2015;7(1):e95-9.

67. Al-Omiri MK, Karasneh J, Lynch E. Psychological profiles in patients with recurrent aphthous ulcers. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41(3):384-8.

68. Hariyani N, Bramantoro T, Nair R, Singh A, Sengupta K. Depression symptoms and recurrent aphthous stomatitis-Evidence from a population-based study in Indonesia. Oral Dis. 2020;26(5):948-54.

69. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(7):645-8.

70. Chiappelli F, Cajulis OS. Psychobiologic views on stress-related oral ulcers. Quintessence Int. 2004;35(3):223-7.

71. 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. 2018;47(5):531-7.

72. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(6):667-73.

73. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. Saudi Med J. 2006;27(3):381-4.

74. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. Indian J Dent Res. 2011;22(3):454-61.

75. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martos N. Hematological study of patients with aphthous stomatitis. Int J Dermatol. 2014;53(2):159-63.

76. Olson JA, Feinberg I, Silverman S, Jr., Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982;54(5):517-20.

77. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002;33(4):872-7.

78. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. Am J Otolaryngol. 2006;27(4):229-32.

79. Koparal M, Ege B, Dogan EI, Kurt MY, Bayazit S. Evaluation of biochemical variables in patients with recurrent aphthous stomatitis. J Stomatol Oral Maxillofac Surg. 2023;124(1S):101294.

80. Torabinia N, Asadi S, Tarrahi MJ. The Relationship Between Iron and Zinc Deficiency and Aphthous Stomatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Biomed Res. 2024;13:31.

81. Ozler GS. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. J Laryngol Otol. 2014;128(6):531-3.

82. Ozturk P, Belge Kurutas E, Ataseven A. Copper/zinc and copper/selenium ratios, and oxidative stress as biochemical markers in recurrent aphthous stomatitis. J Trace Elem Med Biol. 2013;27(4):312-6.

83. Pang JF. [Relation between treatment with traditional Chinese medicine for recurrent aphthous ulcer and human zinc and copper]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 1992;12(5):280-2, 60-1.

84. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. J Clin Pathol. 1973;26(5):371-4.

85. O'Farrelly C, O'Mahony C, Graeme-Cook F, Feighery C, McCartan BE, Weir DG. Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy. J Oral Pathol Med. 1991;20(10):476-8.

86. Tarakji B, Baroudi K, Kharma Y. The effect of dietary habits on the development of the recurrent aphthous stomatitis. Niger Med J. 2012;53(1):9-11.

87. Xu K, Zhou C, Huang F, Duan N, Wang Y, Zheng L, et al. Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. J Int Med Res. 2021;49(5):3000605211017724.

88. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. Acta Derm Venereol. 2003;83(6):469-70.

89. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982;54(4):388-95.

90. Giannoni E, Guignard L, Knaup Reymond M, Perreau M, Roth-Kleiner M, Calandra T, et al. Estradiol and progesterone strongly inhibit the innate immune response of mononuclear cells in newborns. Infect Immun. 2011;79(7):2690-8.

91. Fijak M, Schneider E, Klug J, Bhushan S, Hackstein H, Schuler G, et al. Testosterone replacement effectively inhibits the development of experimental autoimmune orchitis in rats: evidence for a direct role of testosterone on regulatory T cell expansion. J Immunol. 2011;186(9):5162-72.

92. Gonzalez DA, Diaz BB, Rodriguez Perez Mdel C, Hernandez AG, Chico BN, de Leon AC. Sex hormones and autoimmunity. Immunol Lett. 2010;133(1):6-13.

93. 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. 2012;13(2):178-81.

94. Giannetti L, Murri Dello Diago A, Lo Muzio L. Recurrent aphtous stomatitis. Minerva Stomatol. 2018;67(3):125-8.

95. Maheswaran T, Yamunadevi A, Ilayaraja V, Dineshshankar J, Yoithapprabhunath TR, Ganapathy N. Correlation between the menstrual cycle and the onset of recurrent aphthous stomatitis. J Indian Acad Dent Spec Res. 2015;2(1):25.

96. Soetiarto F, Maria A, Utami S. The Relationship between Recurrent Aphthae Stomatitis and Reproductive Hormones Levels. Buletin Penelitian Kesehatan. 2009;37(2):79-86.

97. Sunardi SU, Rahardjo TBW, Baziad A, Auerkari EI. The role of estrogen receptor beta on severity of recurrent aphthous stomatitis (RAS). Journal of International Dental and Medical Research. 2017;10:711-4.

98. 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. 2021;21(1):551.

99. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's D. The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):338-47.

100. Lehner T. Oral ulceration and Behcet's syndrome. Gut. 1977;18(6):491-511.

101. Lehner T. Immunological aspects of recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome. J Oral Pathol. 1978;7(6):424-30.

102. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behcet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. An Bras Dermatol. 2017;92(4):452-64.

103. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. Ann Rheum Dis. 1991;50(6):351-3.

104. Lehner T. Behcet's syndrome and autoimmunity. Br Med J. 1967;1(5538):465-7.

105. Bijelic B, Matic IZ, Besu I, Jankovic L, Juranic Z, Marusic S, et al. Celiac disease-specific and inflammatory bowel disease-related antibodies in patients with recurrent aphthous stomatitis. Immunobiology. 2019;224(1):75-9.

106. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. Lancet. 2022;399(10344):2413-26.

107. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. BMC Gastroenterol. 2009;9:44.

108. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. Dig Liver Dis. 2008;40(2):104-7.

109. Yasar S, Yasar B, Abut E, Asiran Serdar Z. Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. Turk J Gastroenterol. 2012;23(1):14-8.

110. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gomez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. Nutrients. 2018;10(7).

111. Trikudanathan G, Venkatesh PG, Navaneethan U. Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Drugs. 2012;72(18):2333-49.

112. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):38.

113. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2021;7(3):166-73.

114. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behcet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(25):14405-11.

115. Pak S, Logemann S, Dee C, Fershko A. Breaking the Magic: Mouth and Genital Ulcers with Inflamed Cartilage Syndrome. Cureus. 2017;9(10):e1743.

116. Orfaly VE, Shakshouk H, Heath M, Hamilton A, Ortega-Loayza AG. Sweet Syndrome: A Review of Published Cases. Dermatology. 2023;239(4):664-9.

117. Villarreal-Villarreal CD, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Martinez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. Actas Dermosifiliogr. 2016;107(5):369-78.

118. Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome and cancer. Clin Dermatol. 1993;11(1):149-57.

119. Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. J Am Acad Dermatol. 1996;34(5 Pt 2):918-23.

120. Femiano F, Gombos F, Scully C. Sweet's syndrome: recurrent oral ulceration, pyrexia, thrombophlebitis, and cutaneous lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;95(3):324-7.

121. Guarino AD, Luglio G, Imperatore N, Cerciello G, Pugliese N, Castiglione F, et al. Cyclic Neutropenia Mimicking Crohn's Disease: Two Case Reports and a Narrative Review. J Clin Med. 2023;12(19).

122. 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. 1991;71(6):678-83.

123. Bach MC, Howell DA, Valenti AJ, Smith TJ, Winslow DL. Aphthous ulceration of the gastrointestinal tract in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Ann Intern Med. 1990;112(6):465-7.

124. 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. 2017;18(6):755-62.

125. Ramakrishna Y, Reddy JS. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions--a case report. J Clin Pediatr Dent. 2009;33(3):255-8.

126. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. J Am Acad Dermatol. 2008;59(1):113-21.

127. Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). BMJ Clin Evid. 2015;2015.

128. Gasmi Benahmed A, Noor S, Menzel A, Gasmi A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. Arch Razi Inst. 2021;76(5):1155-63.

129. 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. 2019;118(9):1279-89.

130. Bagan JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. J Oral Pathol Med. 1991;20(8):395-7.

131. Okoh M, Ikechukwu O. Presentation of recurrent aphthous ulcer among patients in a tertiary hospital. African Journal of Oral Health. 2019;8(2).

132. Hayrinen-Immonen R, Nordstrom D, Malmstrom M, Hietanen J, Konttinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). Scand J Dent Res. 1991;99(6):510-8.

133. Flowers H, Brodell R, Brents M, Wyatt JP. Fixed drug eruptions: presentation, diagnosis, and management. South Med J. 2014;107(11):724-7.

134. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(3):26-36.

135. Koberova R, Merglova V, Radochova V. Recurrent Aphthous Stomatitis in Children: A Practical Guideline for Paediatric Practitioners. Acta Medica (Hradec Kralove). 2020;63(4):145-9.

136. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. J Am Dent Assoc. 2003;134(2):200-7.

137. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches JA, Jr., Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(3):193-8.

138. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. Am J Health Syst Pharm. 2001;58(1):41-50; quiz 1-3.

139. Descroix V, Coudert AE, Vige A, Durand JP, Toupenay S, Molla M, et al. Efficacy of topical 1% lidocaine in the symptomatic treatment of pain associated with oral mucosal trauma or minor oral aphthous ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose study. J Orofac Pain. 2011;25(4):327-32.

140. Sharma D, Garg R. A comprehensive review on aphthous stomatitis, its types, management and treatment available. J Dev Drugs. 2018;7(2):1-8.

141. 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. 2014;111(40):665-73.

142. Kavita K, Singh R, Singh R, Gonuguntla S, Luke AM, Jois HS. Assessment of Efficacy of 5% Topical Amlexanox and 0.1% Topical Triamcinolone Acetonide in Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. J Pharm Bioallied Sci. 2020;12(Suppl 1):S444-S7.

143. Weatherly LM, Gosse JA. Triclosan exposure, transformation, and human health effects. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2017;20(8):447-69.

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

145. Quijano D, Rodriguez M. [Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review]. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(6):298-307.

146. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sufyani G, Alqutaibi AY, Shamala A, Alsalhani A. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2020;26(6):1116-23.

147. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol. 1978;7(6):376-82.

148. Casale M, Moffa A, Vella P, Rinaldi V, Lopez MA, Grimaldi V, et al. Systematic review: the efficacy of topical hyaluronic acid on oral ulcers. J Biol Regul Homeost Agents. 2017;31(4 Suppl 2):63-9.

149. Dalessandri D, Zotti F, Laffranchi L, Migliorati M, Isola G, Bonetti S, et al. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. BMC Oral Health. 2019;19(1):153.

150. Pandya M, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Rao DS. Relative Efficacy of Quercetin Compared with Benzydamine Hydrochloride in Minor Aphthae: A Prospective, Parallel, Double Blind, Active Control, Preliminary Study. Int J Dent. 2017;2017:7034390.

151. Seyyedi SA, Sanatkhani M, Pakfetrat A, Olyaee P. The therapeutic effects of chamomilla tincture mouthwash on oral aphthae: A Randomized Clinical Trial. J Clin Exp Dent. 2014;6(5):e535-8.

152. Shao Y, Zhou H. Clinical evaluation of an oral mucoadhesive film containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind study. J Dermatolog Treat. 2020;31(7):739-43.

153. Kia SJ, Mansourian A, Basirat M, Akhavan M, Mohtasham-Amiri Z, Moosavi MS. New concentration of curcumin orabase in recurrent aphthous stomatitis: A randomized, controlled clinical trial. Journal of Herbal Medicine. 2020;22:100336.

154. Suter VGA, Sjolund S, Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. Lasers Med Sci. 2017;32(4):953-63.

155. Marya CM, Mehlawat J, Nagpal R, Kataria S, Taneja P. Comparative assessment of low-level laser therapy (LLLT) vs. topical application of amlexanox + lidocaine to treat recurrent aphthous ulcers (RAUs): A randomized controlled trial. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2021;15(1):11-5.

156. Huo X, Han N, Liu L. Effect of different treatments on recurrent aphthous stomatitis: laser versus medication. Lasers Med Sci. 2021;36(5):1095-100.

157. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinas E, Farnetani F, et al. Recurrent Aphthous Stomatitis: Treatment and Management. Dermatol Pract Concept. 2021;11(4):e2021099.

158. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109(3):402-7.

159. Zeng Q, Shi X, Yang J, Yang M, Zhao W, Zhao X, et al. The efficacy and safety of thalidomide on the recurrence interval of continuous recurrent aphthous ulceration: A randomized controlled clinical trial. J Oral Pathol Med. 2020;49(4):357-64.

160. Genvo MF, Faure M, Thivolet J. [Treatment of aphthosis with thalidomide and with colchicine]. Dermatologica. 1984;168(4):182-8.

161. Sharda N, Shashikanth MC, Kant P, Jain M. Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of reccurent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med. 2014;43(4):309-16.

162. Sarmadi M, Ship JA. Refractory major aphthous stomatitis managed with systemic immunosuppressants: a case report. Quintessence Int. 2004;35(1):39-48.

163. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. Clin Invest Med. 2010;33(3):E189-95.

164. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21(8):1019-26.

165. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Arch Dermatol. 2007;143(4):463-70.

166. de Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;108(5):714-21.

167. Zhou Y, Chen Q, Meng W, Jiang L, Wang Z, Liu J, et al. Evaluation of penicillin G potassium troches in the treatment of minor recurrent aphthous ulceration in a Chinese cohort: a

randomized, double-blinded, placebo and no-treatment-controlled, multicenter clinical trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109(4):561-6.

168. Owlia MB, Mirzadeh M, Mehrpoor G. Penicillin in oral aphthosis, new insight for an old drug: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. J Res Med Sci. 2020;25:95.

169. Altenburg A, Zouboulis CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Skin Therapy Lett. 2008;13(7):1-4.

170. O'Neill ID, Scully C. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. Oral Dis. 2013;19(1):37-45.

171. de Perosanz-Lobo D, Latour I, Ortega-Quijano D, Fernandez-Guarino M, Torrelo A. Severe recurrent aphthous stomatitis treated with adalimumab: A case report in a teenage patient. Pediatr Dermatol. 2019;36(6):986-7.

172. Ranganath SP, Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. J Clin Diagn Res. 2016;10(10):ZE08-ZE13.

173. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005;32(1):98-105.

174. Kolios AGA, Yawalkar N, Feusi A, Kundig T, Boyman O, Nilsson J. Apremilast in Treatment-Refractory Recurrent Aphthous Stomatitis. N Engl J Med. 2019;381(20):1975-7.

175. Schibler F, Heidemeyer K, Klotgen HW, Keshavamurthy V, Yawalkar N. Apremilast for treatment of recalcitrant aphthous stomatitis. JAAD Case Rep. 2017;3(5):410-1.

176. March-Rodriguez A, Lobato-Berezo A, Pujol RM. Recurrent aphthous stomatitis in a child successfully treated with apremilast. Pediatr Dermatol. 2025;42(1):194-5.

177. Halboub E, Alkadasi B, Alakhali M, AlKhairat A, Mdabesh H, Alkahsah S, et al. N-acetylcysteine versus chlorhexidine in treatment of aphthous ulcers: a preliminary clinical trial. J Dermatolog Treat. 2021;32(6):649-53.

178. Misra R, Anderson DC. Treatment of recurrent premenstrual orogenital aphthae with implants of low doses of testosterone. BMJ. 1989;299(6703):834.

179. Kadomatsu K, Tomomura M, Muramatsu T. cDNA cloning and sequencing of a new gene intensely expressed in early differentiation stages of embryonal carcinoma cells and in mid-gestation period of mouse embryogenesis. Biochem Biophys Res Commun. 1988;151(3):1312-8.

180. Konishi N, Nakamura M, Nakaoka S, Hiasa Y, Cho M, Uemura H, et al. Immunohistochemical analysis of midkine expression in human prostate carcinoma. Oncology. 1999;57(3):253-7.

181. Kato M, Shinozawa T, Kato S, Awaya A, Terada T. Increased midkine expression in hepatocellular carcinoma. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(6):848-52.

182. Yildirim B, Kulak K, Bilir A. Midkine: A Cancer Biomarker Candidate and Innovative Therapeutic Approaches. Eur J Breast Health. 2024;20(3):167-77.

183. Kadomatsu K. The midkine family in cancer, inflammation and neural development. Nagoya J Med Sci. 2005;67(3-4):71-82.

184. Weckbach LT, Groesser L, Borgolte J, Pagel JI, Pogoda F, Schymeinsky J, et al. Midkine acts as proangiogenic cytokine in hypoxia-induced angiogenesis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012;303(4):H429-38.

185. Reynolds PR, Mucenski ML, Le Cras TD, Nichols WC, Whitsett JA. Midkine is regulated by hypoxia and causes pulmonary vascular remodeling. J Biol Chem. 2004;279(35):37124-32.

186. Neumaier EE, Rothhammer V, Linnerbauer M. The role of midkine in health and disease. Front Immunol. 2023;14:1310094.

187. Aynacioglu AS, Bilir A, Tuna MY. Involvement of midkine in autoimmune and autoinflammatory diseases. Mod Rheumatol. 2019;29(4):567-71.

188. Takada T, Toriyama K, Muramatsu H, Song XJ, Torii S, Muramatsu T. Midkine, a retinoic acid-inducible heparin-binding cytokine in inflammatory responses: chemotactic activity to neutrophils and association with inflammatory synovitis. J Biochem. 1997;122(2):453-8.

189. Takeuchi H. Midkine and multiple sclerosis. Br J Pharmacol. 2014;171(4):931-5.

190. Jones DR. Measuring midkine: the utility of midkine as a biomarker in cancer and other diseases. Br J Pharmacol. 2014;171(12):2925-39.

191. Qi M, Ikematsu S, Ichihara-Tanaka K, Sakuma S, Muramatsu T, Kadomatsu K. Midkine rescues Wilms' tumor cells from cisplatin-induced apoptosis: regulation of Bcl-2 expression by Midkine. J Biochem. 2000;127(2):269-77.

192. Ross-Munro E, Kwa F, Kreiner J, Khore M, Miller SL, Tolcos M, et al. Midkine: The Who, What, Where, and When of a Promising Neurotrophic Therapy for Perinatal Brain Injury. Front Neurol. 2020;11:568814.

193. Sakakima H, Yoshida Y, Muramatsu T, Yone K, Goto M, Ijiri K, et al. Traumatic injury-induced midkine expression in the adult rat spinal cord during the early stage. J Neurotrauma. 2004;21(4):471-7.

194. Filippou PS, Karagiannis GS, Constantinidou A. Midkine (MDK) growth factor: a key player in cancer progression and a promising therapeutic target. Oncogene. 2020;39(10):2040-54.

195. Wu GC, Yuan H, Pan HF, Ye DQ. Elevated plasma midkine and pleiotrophin levels in patients with systemic lupus erythematosus. Oncotarget. 2017;8(25):40181-9.

196. Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M. Clinical relevance of circulating midkine in ulcerative colitis. Clin Chem Lab Med. 2009;47(9):1085-90.

197. Krzystek-Korpacka M, Neubauer K, Matusiewicz M. Circulating midkine in Crohn's disease: clinical implications. Inflamm Bowel Dis. 2010;16(2):208-15.

198. Monma F, Hozumi Y, Ikematsu S, Kawaguchi M, Kadomatsu K, Suzuki T. Expression of midkine in normal human skin, dermatitis and neoplasms: association with differentiation of keratinocytes. J Dermatol. 2013;40(12):980-6.

199. Hao H, Maeda Y, Fukazawa T, Yamatsuji T, Takaoka M, Bao XH, et al. Inhibition of the growth factor MDK/midkine by a novel small molecule compound to treat non-small cell lung cancer. PLoS One. 2013;8(8):e71093.

200. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. Acta Odontol Scand. 1985;43(2):121-5.

201. Patil S, Reddy SN, Maheshwari S, Khandelwal S, Shruthi D, Doni B. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in the Indian Population. J Clin Exp Dent. 2014;6(1):e36-40.

202. Dhopte A, Naidu G, Singh-Makkad R, Nagi R, Bagde H, Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. J Clin Exp Dent. 2018;10(11):e1109-e14.

203. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. Community Dent Oral Epidemiol. 2007;35(2):152-9.

204. Taheri MH, Eshraqi AM, Anwari A, Stanikzai AM. Prevalence of Recurrent Aphthous Ulcers Among Dentistry Students' in Kabul, Afghanistan: A Questionnaire-Based Study. Clin Cosmet Investig Dent. 2022;14:275-9.

205. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behcet's disease and is associated with disease severity. Rheumatology (Oxford). 2004;43(8):1028-33.

206. Sarabadani J. Recurrent Aphthous Stomatitis and Related Factors Among 12-17-Year-Old Students in Zahedan, Iran. 2020.

207. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, Wang YP, Chang JY, Wu YC, 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. 2015;44(4):300-5.

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. 2002;16(1):66-7.

209. Kayabasi S, Hizli O, Cayir S. A Novel Predictor Parameter for Active Recurrent Aphthous Stomatitis: C-Reactive Protein to Albumin Ratio. Cureus. 2019;11(10):e5965.

210. Karaer IC. Mean Platelet Volume, Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio, and Platelet-To-Lymphocyte Ratio as Inflammatory Markers in patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. Eurasian J Med. 2020;52(1):38-40.

211. Khan NF, Saeed M, Chaudhary S, Khan NF. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2013;23(2):124-7.

212. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Board Fam Med. 2009;22(1):9-16.

213. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016;16(10):626-38.

214. Yan P, Jimenez ER, Li Z, Bui T, Seehawer M, Nishida J, et al. Midkine as a driver of age-related changes and increase in mammary tumorigenesis. Cancer Cell. 2024;42(11):1936-54 e9.

215. Salaru DL, Albert C, Konigsmark U, Brandt S, Halloul Z, Heller A, et al. Serum levels for midkine, a heparin-binding growth factor, inversely correlate with angiotensin and endothelin receptor autoantibody titers in patients with macroangiopathy. Int Angiol. 2014;33(4):372-8.

216. Fan N, Sun H, Wang Y, Zhang L, Xia Z, Peng L, et al. Midkine, a potential link between obesity and insulin resistance. PLoS One. 2014;9(2):e88299.

217. Lucas S, Henze G, Schnabel D, Barthlen W, Sakuma S, Kurtz A, et al. Serum levels of Midkine in children and adolescents without malignant disease. Pediatr Int. 2010;52(1):75-9.

218. Jee YH, Lee KS, Yue S, Leschek EW, Boden MG, Jadra A, et al. Plasma midkine concentrations in healthy children, children with increased and decreased adiposity, and children with short stature. PLoS One. 2019;14(10):e0224103.