

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
SABE PROJE NO: 06202038**

**BEHÇET HASTALIKLI VE REKÜRRENT AFTÖZ S TOMATİTLİ  
HASTALARIN SERUM VE TÜKÜRÜKLERİNDE ANTIOKSİDAN  
SAVUNMA SİSTEMİ, NİTRİK OKSİT VE LİPİD PEROKSİDASYON  
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**Dilek KIZILOĞLU**

**Danışman  
Yrd. Doç. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI**

**KONYA - 2007**

**İÇİNDEKİLER:**

<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. LİTERATÜR BİLGİ.....</b>	<b>2-56</b>
<b>2.1.Behçet hastalığı.....</b>	<b>2</b>
2.1.1. Behçet Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi .....	2
2.1.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi ve Patogenezi .....	2
2.1.3. Klinik Bulguları.....	4
2.1.4 Ayırıcı Tanı .....	17
2.1.5. Behçet Hastalığının Klinik Değerlendirilmesi ve Prognozu .....	18
<b>2.2. Rekürrent Aftöz Stomatit.....</b>	<b>23</b>
2.2.1. Rekürrent Aftöz Stomatitin Tanımı.....	23
2.2.2 Epidemiyolojisi ve Nedenleri.....	24
2.2.3. Rekürrent Aftöz Stomatitin Çeşitleri.....	27
2.2.4. Rekürrent Aftöz Stomatitin Oluşum Süreci .....	30
2.2.5. Ayırıcı Tanı .....	31
2.2.6. Rekürrent Aftöz Stomatitin Klinik Değerlendirilmesi ve Prognozu .....	35
<b>2.3. Tükürük .....</b>	<b>39</b>
2.3.1. Tükürük Hakkında Genel Bilgi .....	39
2.3.2. Tükürüğün İçeriği.....	40
<b>2.4. Nitrik Oksit .....</b>	<b>41</b>
2.4.1. Nitrik Oksidin Tarihçesi ve Oluşumu .....	41
2.4.2. Enflamatuvar Ağız Mukozası Hastalıklarında Nitrik Oksidin Rolü .....	43
2.4.3. Enflamasyon ve Sepsiste Nitrik Oksidin Rolü .....	44

<b>2.5. Serbest Radikaller .....</b>	<b>45</b>
2.5.1. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Tanımı .....	46
2.5.2. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Sınıflandırılması.....	47
2.5.3. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları.....	49
<b>2.6. Oksidatif Stres .....</b>	<b>51</b>
<b>2.7. Lipid Peroksidasyon .....</b>	<b>51</b>
<b>2.8. Anti-oksidanlar.....</b>	<b>52</b>
2.8.1. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri.....	54
2.8.1.1. Süperoksit Dismutaz .....	54
2.8.1.2. Katalaz.....	55
<b>3. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>57-65</b>
3.1. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması .....	57
3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi.....	58
3.2.1. Nitrat/ Nitrit Tayini .....	58
3.2.2. Süperoksit Dismutaz Tayini .....	61
3.2.3. Katalaz Tayini .....	62
3.2.4. Lipid Hidroksiperoksit Tayini .....	64
3.3. İstatistiksel Analiz .....	65
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>66-72</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>73-85</b>
<b>6. ÖZET.....</b>	<b>86-87</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>88-89</b>
<b>8. KAYNAKLAR.....</b>	<b>90-109</b>

<b>9. EKLER.....</b>	<b>110</b>
9.1. Anamnez Formu .....	110
<b>10.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>111</b>
<b>11.TEŞEKKÜR.....</b>	<b>112</b>

**KISALTMA LİSTESİ**

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BH	Behçet Hastalığı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CAT	Katalaz
CRP	C-Reaktif Protein
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DVT	Derin Ven Trombozu
EBV	Epstein-Barr Virüsü
EDTA	Etilendiamin Tetraasetikasit
GİS	Gastro İntestinal Sistem
Gtd	Glukoziltransferaz D
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus
HHV	Human Herpes Virus
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
İL	İnterlökin
Ig G	Immünglobülin G
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
MDA	Malondialdehit
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi

NADPH	Nikotinamid Adenin Dinukleotid Fosfat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
cNOS	Yapısal Nitrik Oksit Sentaz
eNOS	endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
NSAİİ	Nonsteroidal Anti İnflamatuvar İlaçlar
OLP	Oral Liken Planus
PFAPA	Periodic Fever, Aphthous stomatit, Pharyngitis, cervical Adenitis
RAS	Rekürrent Aftöz Stomatit
RNA	Ribonükleik Asit
ROP	Reaktif Oksijen Partikülleri
RS	Reither Sendromu
SOD	Süperoksit Dismustaz
SSS	Santral Sinir Sistemi
TNF- $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör
VZV	Varisella Zoster Virüs

**TABLO LİSTESİ**

Tablo 2.1. Uluslararası çalışma grubu Behçet hastalığı tanı kriterleri .....	13
Tablo 2.2. Behçet hastalığında ayırıcı tanı .....	19
Tablo 2.3. Rekürrent aftöz stomatitin özellikleri .....	31
Tablo 2.4. Rekürrent aftöz stomatitin klinik özellikleri .....	32
Tablo2.5. Rekürrent aftöz stomatite eşlik eden patolojiler .....	41
Tablo 2.6. Tükürüğün inorganik kısmını oluşturan moleküller .....	42
Tablo 2.7. Reaktif oksijen partikülleri .....	50
Tablo 2.8. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları .....	51
Tablo 2.9. Artmış reaktif oksijen partiküllerinin zararları .....	53
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı.....	68
Tablo 4.2. Aktif ve inaktif Behçet hastalıklı hastaların klinik bulguları.....	69

**ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ**

Şekil 2.1. Behçet hastalığında olası etiyopatogenetik mekanizma.....	19
Şekil 3.1. Nitrat kalibrasyon grafiği ve eğri denklemi .....	61
Şekil 3.2. Nitrit kalibrasyon grafiği ve eğri denklemi.....	62
Şekil 3.3. SOD kalibrasyon grafiği ve eğri denklemi .....	64
Şekil 3.4. Formaldehid kalibrasyon grafiği ve eğri denklemi.....	66
Grafik 4.1. Serum-nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı.....	68
Grafik 4.2. Tükürük-nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı .....	68
Grafik 4.3. Serum-nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı .....	69
Grafik 4.4. Tükürük-nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı .....	69
Grafik 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serumlarındaki MDA değerleri.....	70
Grafik 4.6.Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tükürüklerindeki MDA değerleri .....	70
Grafik 4.7 Serumda katalaz seviyesinin gruplara göre dağılımı .....	71
Grafik 4.8 Tükürükte katalaz seviyesinin gruplara göre dağılımı.....	71
Grafik 4.9. Serumda süperoksit dismutaz seviyesinin gruplara göre dağılımı.....	72
Grafik 4.10. Tükürükte süperoksit dismutaz seviyesinin gruplara göre dağılımı	72



## 1. GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH); nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik, enflamatuvar bir hastalıktır. Rekürrent aftöz stomatit (RAS) ise, non-keratinize oral mukozanın epidermal tabakasındaki küçük lezyonlar şeklinde kendini gösteren, çiğnemeyle artan ağrı ile karakterize bir lezyondur. Her iki hastalığın etiyolojisi belli değildir.

Serbest radikallerin ve antioksidanların, fizyolojik ve patolojik olaylardaki fonksiyonları ile ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Nitrik oksit (NO), fizyolojik şartlarda dokulara zarar vermeyen fakat patolojik durumlarda hücrelere zarar veren serbest radikal gazdır. Lipid peroksidaz, yağ asitlerinin etkisiyle direkt hücreye zarar veren serbest radikallerdendir. Lipid peroksidasyonu değerlendirmek için malondialdehit (MDA) seviyesine bakılmaktadır. Serbest radikaller; lipid peroksidasyona sebep olarak, özellikle hücre zarının membranını yapısını bozarlar. Hücrede oksidatif stres yani serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizlik meydana gelir ve sonuçta doku hasarına yol açar. Hem BH'de hem de RAS'ta antioksidan mekanizması önemlidir. Serbest radikal oluşumunu engellemeye veya zararlı etkilerini azaltmaya yönelik enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Doğal antioksidan enzimlerin önemlilerinden ikisi superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT)'dır. Serbest radikallerin çeşitli hastalıkların oluşumunda rol aldığı düşüncesi, önlenmelerinde ve tedavilerinde antioksidanların kullanılabilmesi fikrini doğurmuştur.

Bu çalışmanın amacı, BH'li ve RAS'lı hastalardan oluşan araştırma grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan kan ve tükürük örnekleri alınarak; NO, SOD, CAT, MDA aktivitelerinin iki hastalığın etiopatogenezinde diagnostik bir kriter olup olmadığının araştırılmasıdır.

## **2. LİTERATÜR BİLGİ**

### **2.1. Behçet Hastalığı**

#### **2.1.1. Behçet Hastalığının Tanımı ve Tarihçesi**

Behçet hastalığı, ilk kez 1937’de Prof Dr Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Klasik belirti üçlüsü olan tekrar eden üveit (üveal dokunun iltihabı), oral ve genital ülserler gibi belirtilerin yanı sıra, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum ve merkezi sinir sistemleri ile eklem tutulumları da görülebilmektedir (Behçet 1937).

Çeşitli mikrobik ajanların BH’ya neden olabileceği öne sürülmüştür. İlk kez Hulusi Behçet muhtemel viral etiyojolojiyi düşünmüştür. Yine bir Türk göz hekimi olan Sezer (1957) viral etiyojolojiyi öne sürmüştür, İngiltere’den Denman ve ark (1980) Herpes virus Tip 1 ile ilişkisini savunmuşlar, ancak başka merkezlerden yapılan çalışmalarca desteklenmemiştir (Yazıcı 1987, Eglin 1982).

#### **2.1.2. Behçet Hastalığının Epidemiyolojisi ve Patogenezi**

Behçet hastalığı, en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar. Çocukluk çağında nadir görülür. Hastalığın, genç erkek olgularda daha ağır seyrettiği ve en yüksek hastalık insidansının ülkemizde olduğu bilinmektedir. Türkiye’de prevalansın 110-420/100.000, Japonya’da 13-20/100.000, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 1-2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (Sakane 1999, İdil 2002).

Behçet hastalığının etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun enflamatuvar yanıtla bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir. BH’de pozitif aile öyküsü, genetik faktörlerin önemini vurgulayacak şekilde hastalık prevalansı yüksek toplumlarda %12’lere ulaşmaktadır (Kone 1999).

## **Genetik Eğilim**

Behçet hastalığında en sık çalışılan genetik lokus (kromozomların üzerlerinde genlerin bulunduğu özel yer) insan lökosit antijen (HLA) kompleksidir. Hastalık eğilimi, HLA-B genindeki polimorfizmlerle özellikle HLA-B\*51 ile ilişkili görünmektedir. Bu ilişki, Türklerde ve Japonlarda Avrupalılara göre daha kuvvetlidir ama genel olarak tüm toplumlar için geçerlidir (Kone 1999). HLA-B\*51'in en az 34 allellik (tek bir gen lokusunun iki veya daha fazla sayıda olabilen alternatif şekilleri) varyasyonu vardır. En yaygın moleküler alt gruplar; HLA-B\*5101 ve HLAB\*5108'dir (Verity 1999). Ancak HLA-B allellerinin hastalığa eğilimi hangi mekanizmalarla ortaya çıktığının bilinmemesi, bunun dışında BH sık görülen toplumlarda HLA-B\*51 prevalansının beklenenden az görülmesi ve HLA-B\*51 negatif olguların da bulunması primer bir ilişkiden çok başka genetik faktörlerin de etkili olduğu kompleks mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Sonuç olarak; aksi görüşler olsa da son çalışmalarda da HLA-B\*51'in eğilime neden olan majör genetik lokus olduğu ve HLA-B\*51 pozitif BH olan bireylerde hastalığın daha ağır seyrettiği görüşü kabul görmektedir (Özbalkan 2006).

## **Çevresel Ajanların Etkisi**

Behçet hastalığına eğilimde genetik komponentin yanı sıra çevresel faktörlerin de etkisi vardır. Almanya'da yaşayan Türkler'de ve Hawaii ve ABD'de yaşayan Japonlar'da hastalık riski Türkiye ve Japonya'ya göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Zoubulis 1997).

En olası çevresel tetikleyici olarak herpes simpleks virüs 1, hepatit virüsleri, parvovirüs B19, mikobakteriler, Streptococcus sanguis, Saccharomyces cerevisiae ve Helicobacter pylori gibi infeksiyöz ajanlar düşünülmektedir. Farklı infeksiyöz ajanların ortak özelliği olarak dikkati çeken ısı şoku proteinlerinin, insandaki homologları ile benzerliğinin

çapraz reaksiyona yol açarak immün yanıtı tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (Özbalkan 2006).

### **Histopatoloji**

Behçet hastalığının klinik bulgularından sorumlu olan histopatolojik lezyon, özellikle venülleri tutan vaskülitir (damar iltihabı). Lezyonun yaşına göre farklı lezyonlarda farklı hücreler rol oynasa da karakteristik olarak perivasküler lenfositik ve monositik hücrel infiltrasyon gözlenir. Nötrofil infiltrasyonu özellikle paterji reaksiyonunda erken dönemde dikkati çeken bir bulgudur (O'Duffy 1990).

Ağızın normal florasında da bulunan Streptococcus sanguis'in hem kolonizasyon hem de serum antikor düzeyinde artış saptanması, patogeneizde muhtemel etkilerini düşündürmektedir (Yoshikawa 1991, Yokota 1992, Narikawa 1995). Oral mukozaya karşı otoantikorların gösterilmesi (Oshima 1993), olguların az kısmında da olsa anti-endotelial antikorların varlığı (Aydınтуğ 1993), aktif olguların %50 kadarında dolaşan immün komplekslerin varlığı (Levinski 1978), T Lenfositlerin interlökin-2'ye (IL-2) duyarlılığında defekt olması (Sakane 1986), hastalığın immün bir hastalık olduğu düşüncesini güçlendirmiştir. Öte yandan oto-immün hastalıkların ortak özelliği olan düşük IL -2 seviyesinin BH'da gösterilememesi, Sjögren ve diğer oto-immün hastalıklarla beraberliğinin olmayışı, erkeklerde daha sık görülmesi, steroid tedavisine iyi yanıt vermemesi BH'nın oto-immün hastalık olmasının aleyhinde bulgulardır (Denman 1980).

### **2.1.3. Klinik Bulguları**

#### **Oral Aftlar**

Genellikle hastalığın en erken ve en sık (yaklaşık %100) bulgusu ağız içi aftlardır. Normal popülasyonun % 10-20 kadarında görülen rekürrent aftöz stomatitten ayrılamayan, tek veya gruplar halinde dil, yanak mukozası, dişeti ve nazofarenkste yerleşen kirli beyaz renkli 2-12 mm çapında olabilen, bir-iki haftada geçen ağrılı ülserlerdir (Soy 2001).

Oral aftlar, BH'de % 97-99 oranında görülürken (Klipper 1994), % 1-3 olguda ise oral aft olmaksızın BH'nin geliştiği bildirilmiştir (Avcı 2004).

### **Genital Ülserler**

Genital ülserler, olguların %72-94'ünde görülür, morfolojik olarak oral ülserlere benzer ancak skar bırakarak iyileşen lezyonlardır. Sıklıkla skrotum ve vulvada görülür. Penis, perianal ve vajinal mukozada da görülebilir. Bazen vajinal ülserler ağrısız olabilir ve fark edilmeyebilir. Ancak erkeklerde görülen ülserler ağırlı seyredir (Özbalkan 2006).

### **Cilt Bulguları**

Cilt tutulumu, hastaların %80'inde görülür. Farklı cilt lezyonları sıklıkla birlikte gözlenir (Özbalkan 2006).

Eritema nodosum benzeri lezyonlar, diğer hastalıklardaki eritema nodozumlarından klinik ve histopatolojik olarak ayırt edilemezler ve hafif kabarık, hassas, eritemli sertliklerdir (Yurdakul 1998). Genellikle alt ekstremitededirler ve akut gelişirler. Fındık-ceviz büyüklüğünde, parlak kırmızı, duyarlı ve ağırlı lezyonlardır. Seyrek olarak yüz, ense ve gluteal bölgelerde de yerleşebilirler. Eritema nodozum kadınlarda daha sık görülür (Gürler, 1985). 10-14 gün içinde ülserleşmeden pigmentasyonla ve spontan olarak iyileşirler (Tsuyoshi 2002). Klasik eritema nodozumdan histolojik olarak farkı; histiyositik granülomlar içermemesidir. Bu yüzden eritema nodozum benzeri lezyonlar olarak adlandırılır (Özbalkan 2006).

Papülopüstüler lezyonlar, psodofolikülitler veya akneiform lezyonlar şeklindedirler. Olguların % 65-80'inde papül halinde başlayıp 24-48 saatte püstüle dönen lezyonlar vardır (Yurdakul 1998). BH'de görülen ve bazen komedonlarla birlikte olan akneler, akne vulgaristen gerek klinik gerekse histopatolojik olarak ayırt edilemezler (Tüzün 1985).

Yüzeyel tromboflebit, erkeklerde ve alt ekstremit venlerinde gelişir. Nodüler deri lezyonları da BH'de görülebilen lezyonlardır (Özbalkan 2006). Ergenlik çağındaki ve

kortikosteroid kullanan insanlardaki sivilceler BH için tanı ölçütü olarak alınmamalıdır (Soy 2001).

Paterji, ilk defa 1941 yılında BH'de nonspesifik deri uyarılarına karşı hiperreaktivite olduğu görülmüştür. Steril iğne ile cilt delindiği zaman veya cilt içerisine steril serum fizyolojik enjekte edildiği zaman enjeksiyon yerinde 24-48 saat sonra püstül veya 2 mm'den büyük eritematöz steril papül oluşması ile test pozitif kabul edilir. Behçet hastalığı için oldukça spesifiktir ve doku travmasına karşı oluşan hiperreaktiviteyi gösterir. Paterji reaksiyonu sadece deri ile sınırlı değildir. Göz cerrahisinden sonra üveit ataklarının ortaya çıkması, arteryel kanül takılmasından sonra anevrizma oluşumu ve artrosentez sonrasında sinovit gelişimi de paterji reaksiyonu olarak kabul edilir. Histolojisinde genellikle lenfositlerin eşlik ettiği hızlı nötrofil infiltrasyonu saptanır (Gilbar 1989). Paterji reaksiyonunun pozitifliği de coğrafik farklılık gösterir. Japonya ve Türkiye'de hastaların %60'ından fazlasında, Kore ve Avrupa kökenli hastalarda ise %15 ve %5 gibi oranlarda pozitif olduğu bildirilmiştir (Marshall 2004). BH dışında Sweet sendromu ve piyoderma gangrenosum'da da paterji pozitif saptanabilir (Sakane 1999).

### **Göz Tutulumu**

Behçet hastalığında; göz tutulumu %27-70 oranında gelişmektedir. Erkeklerde daha sık ve daha ciddi seyrederken, Japon ve İranlı Behçet hastalarında daha sık görülür (Özbalkan 2006). Genellikle ilk belirtilerin ortaya çıkmasından iki-üç yıl sonra görülür. Tutulum sıklıkla bilateraldir. Ancak başlangıçta tek taraflı olabilir. Ataklar şeklinde seyreder ve iki-dört hafta içerisinde tedavi edilmese de kendiliğinden geriler. Ön ve arka üveit veya tüm göz tabakalarının tutulumu görülebilir. Anterior ve posterior üveal bölge tutulumu ile karakterli kronik, tekrarlayıcı bilateral üveit en önemli morbidite sebebidir (Atıl 2004). Hipopiyonlu anterior üveit oküler BH için karakteristik bir bulgu olsa da, günümüzde erken tedavi

nedeniyle nadir olarak görülmektedir (Ben 1986, Michaelson 1990). Türkiye’de olguların %17 kadarı körlükle sonuçlanmaktadır (Yazıcı 1984).

### **Eklem Tutulumu**

Hastaların %50-60’ında özellikle alt ekstremitede bir veya daha fazla eklem iltihabı gelişebilir. Oligoartiküler tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. Artrit birkaç haftada kendiliğinden geçer ve deformite bırakmaz. En sık diz eklemi, takiben ayak bileği, el bileği ve dirsekler gibi büyük eklemler tutulur (Calguneri 1997). El-ayak küçük eklemlerinin tutulumu nadirdir. Sakroiliyak eklem tutulumu %0.5-1 oranında bildirilse de, BH’de sakroiliit bulunmadığını ileri süren çalışmalar da vardır (Yazıcı 1981).

Histolojik olarak, snoviyumda nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır. Küçük damarlarda ise tromboz görülebilir. Nadiren yıkıcı değişikliklere yol açarlar (Tsuyoshi 2002).

### **Damarsal Tutulum**

Behçet hastalığı, her boyda arter ve venleri etkileyen sistemik bir vaskülitir. Küçük damar tutulumu, patolojik belirti ve bulguların çoğundan sorumludur, büyük damar tutulumu ise hastaların %7-49’unda ortaya çıkar. Damarsal tutulum özellikle genç erkeklerde gözlenen ve prognostik önemi olan bir bulgudur. Damarsal tutulumun, göz tutulumu olanlarda daha az sıklıkta ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Venöz lezyonlar arteriyel lezyonlardan daha sıktır. Venöz tutulum sıklığı %6.3-23 oranında bildirilmektedir (Özbalkan 2006). Venöz tutulum daha çok alt ekstremitede süperfisiyal tromboflebit veya derin ven trombozu (tıkanma) (DVT) şeklinde görülür. Hasta taramalarında yüzeysel tromboflebitin hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü ve DVT’nin habercisi olabileceği belirtilmektedir (Özbalkan 2006). Üst ekstremitte venlerinde tutulum nadirdir. Üst ve alt vena kava, hepatik ve kranial ven trombozları da görülebilir. BH’de arteriyel lezyonlar, arterlerde tromboz ve anevrizma oluşumuna yol açabilir. Arteriyel tutulum sıklığı %1-3.2 olarak bildirilmiş ve venöz tromboz

varlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (Aydıntuğ 1993). Arter tutulumu trombozdan çok anevrizma oluşumuna yol açar. Anevrizmalar en sık aort, takiben pulmoner arterde gelişir ve en önemli mortalite nedenlerindedir. Pulmoner arter anevrizmasının başlıca klinik bulgusu hemoptizidir (akciğerlerden ve solunum yollarından ağız yoluyla dışarıya köpüklü taze kan gelmesidir). Periferik venöz damar tromboz varlığında, arteriyel anevrizma rüptürünü (yırılması) pulmoner emboliye bağlı infarkt gelişiminden ayırt etmek zordur. Genel görüş olarak; BH'de, pıhtı damar duvarına sıkıca yapışık olduğundan emboli beklenen bir bulgu değildir. Konvansiyonel anjiyografi ve venografi bu ayrımı yapmada yetersiz kalabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilecek diğer tetkiklerdir. Venöz girişim sonrası tromboz gelişimi de BH'de sık görülmektedir. Bu nedenle hem venöz hem de arteriyel tutulumu olan kişilerde tanı veya tedavi amaçlı invaziv işlemlerden kaçınılmasında yarar vardır (Levinski 1978,Aydıntuğ 1993).

Behçet hastalığının birçok belirtisinden sorumlu küçük vaskülitine ilaveten olguların %25 kadarında venöz ve/veya arteriyel lezyonlar görülür. Yüzeysel toplardamarlarda enflamasyon sonucunda oluşan tromboflebit, majör ven tutulumu ve arterlerde anevrizma ya da tromboz biçiminde olmak üzere üç tip damar tutulumu olabilir. Yüzeysel ven trombozu olguların %50'sinde görülmekte ve bazen derin ven trombozuna öncelik etmektedir. Toplardamarlarda enflamasyon sonucunda oluşan tromboflebit, % 80 alt ekstremitelerde olur. Alt ekstremitesinde tromboflebit gelişen olguların %32 kadarında zamanla süperior veya inferior vena cavada tromboz olabilmektedir. Tromboze venden emboli atılmasının nadir olması önemli bir özelliğidir. Arter tutulması % 1.5 oranındadır ve genellikle genç erkeklerde ve sıklık sırasına göre aort, pulmoner, femoral, subklavia gibi elastik arterlerde olmaktadır (Toydemir 2000). Pulmoner arter anevrizmasının rüptüre olması, hemoptiziye ve bazen çok fazla kanama ile ölüme neden olabilir. Hemoptizisi olan hastada pulmoner anjiyografi muhtemel vasküler paterji fenomeni nedeni ile tercih edilmez, BT veya MRG inceleme



önerilir. Spiral BT anevrizma gibi damar lezyonlarını göstermede daha duyarlı bir yöntemdir. Majör damar hastalıkları erkeklerde daha fazla görülürken, tromboza eğilimin gerçek nedeni tam açıklanamamıştır (Gül 1999, Toydemir 2000).

### **Nörolojik Tutulum**

Nörolojik tutulum, hastaların %5-10 kadarında, erkeklerde daha sık gözlenen, hastalığın ilk beş yılında görülme insidansı fazla olan, yüksek morbidite riski taşıması sonucunda mortalite oranı %5-10 civarındadır (Sakane 1999). Nörolojik bulguları parankimal veya parankim dışı bulgular olarak iki grupta incelemek mümkündür. En sık parankimal tutulum gelişir (%80) ve sıklıkla beyin sapı, bazal ganglionlar, beyin hemisferleri ve spinal kord tutulumu ile seyreder. Parankimal tutulumlu hastaların prognozu daha kötüdür. Dural sinüs trombozu, aseptik menenjit ve arteriyel vaskülitte karakterli nonparankimal tutulum ise nispeten daha iyi prognozludur. Klinik bulguları oldukça değişkendir, en sık bilateral piramidal belirtiler, hemiparezi (vücudun yarısında görülen felç), davranış bozuklukları, baş ağrısı, sfinkter bozuklukları görülür (Sakane 1986, Sakane 1999). Lomber ponksiyonda açılış basıncında artış, protein miktarında artış ve glikozda azalma vardır. Periferik sinir tutulumu nadirdir. BH'ye bağlı SSS vaskülit, BT ile hipodens, MRG ile hiperdens alanlar olarak görülür. Lezyonlar en sık beyin parankiminde daha sonra omurilik, serebellum ve meninkslerde saptanır. Serebral atrofi gelişebilir. BH'de kronik hastalık ve/veya steroid psikoza bağlı psikiyatrik bozukluklar da görülebilir. Hastalarda akut bir nörolojik atak olmasa dahi düzenli nörolojik inceleme yapılmalıdır (Schimitz 1984, Hızlı 1985).

### **Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunun sıklığı, etkilenen popülasyona göre farklılık gösterir. Japonya'da Behçet hastalarının 1/3'ünde GİS tutulumu görülürken, Ülkemizde ve Akdeniz ülkelerinde nadirdir. İştahsızlık, karın ağrısı, zaman zaman kanlı ishal, kusma, bulantı, yutkunma güçlüğü, şişkinlik hissi gibi yakınmalara neden olabilir. Tutulum en sık

ilioçekal (ince barsakla kalın barsağın birleştiği yer) bölgede gelişir. İnflamasyon Crohn hastalığındaki gibi segmental mukozal inflamasyon ve ülser lezyonlar şeklindedir. Histopatolojik olarak granülom oluşumu Crohn hastalığını BH'den ayırmada önemli bir bulgudur. BH'de GİS tutulumu ilioçekal bölgedeki ülserlerin perforasyon riski nedeniyle kötü prognostik bir faktördür (Bayraktar 2000). GİS kanamaları BH'de ki mortalite nedenlerinden birisidir (Jorizzo 1992).

### **Diğer Bulgular**

Epididimit (bakteriyel infeksiyon); hastaların yaklaşık %5'inde görülür ve 1-2 haftada kendiliğinden geçer fakat tekrarlama eğilimindedir. Kardiyak tutulum nadirdir. Ancak perikardit, endokardit, miyokardit, pankardit, kapak lezyonları, koroner vaskülit ve buna bağlı miyokard infarktüsü, ventriküler anevrizma, dilate kardiyomiopati olguları bildirilmiştir (Mogulkoc 2000, Güllü 1986). Hastaların %5'ten azında pulmoner arter anevrizması, pulmoner arter veya ven oklüzyonu, pulmoner infarktüs, plevral sıvı ve fibrozan alveolit şeklinde pulmoner tutulum görülür. Klinik olarak; tekrarlayan hemoptiziler, öksürük gibi yakınmalara neden olur (Candan 1986, O'Duffy 1993). Diğer vaskülitlerin tersine BH'de renal tutulum nadirdir. 1330 amiloidozlu hastada yapılan çalışmada %1 oranında bildirilmiştir (Yurdakul 1990). Erkeklerde, çoklu organ tutulumu olanlarda ve uzun süreli hastalığı olanlarda daha sık görülmektedir. Amiloidozlu Behçet hastalarında da majör problem, ailesel Akdeniz ateşinde olduğu gibi nefrotik sendromdur (Malik 1989, Yurdakul 1990).

### **Laboratuvar Bulguları**

BH'nin laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Hastaların yaklaşık %15'inde kronik hastalık anemisi ve lökositoz görülür. Eritrosit sedimentasyon hızında artış ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği gözlense de hastalık aktivitesi ile doğrudan bir uyum göstermez. Aktif orogenital, göz ve SSS tutulumuna rağmen normal olabilir. Serum immünglobulinlerinde ve C9 daha belirgin olmak üzere serum komplemanlarında (plazmada

bulunan bağışıklık sistemi içerisinde yapısal ve düzenleyici görevleri olan bir grup protein) artış gözlenebilir. Romatoid faktör ve antinkleer antikorlar negatiftir (Adinolfi 1976). Nitrik oksit seviyesinin umbilikal ven hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir (Orem 2004). Behçet hastalığında oksidan ve antioksidanların rolü bilinmektedir. 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada serum vitamin C seviyelerinde değişiklikler tespit edilmiştir (Noyan 2003).

### **Tanı**

Behçet hastalığının tanısı, spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. 1990 yılında oluşturulmuş olan Uluslararası alışma Grubu sınıflandırma kriterleri tanıda yardımcıdır (Tablo 2.1.) [International Study Group for Behcet's disease 1990).

Tablo 2.1. Uluslararası çalışma grubu Behçet hastalığı tanı kriterleri

<b>ULUSLARARASI ÇALIŞMA GRUBU BEHÇET HASTALIĞI TANI KRİTERLERİ.</b>
<b>• Rekürrent oral ülserasyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hekim tarafından saptanan ya da hasta tarafından güvenilir olarak tarif edilen minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyonlar</li><li>➤ Rekürrens bir yılda en az üç defa olmalıdır.</li></ul>
<b>Ve aşağıdakilerin en az ikisinin varlığı;</b>
<b>• Rekürrent genital ülserasyon</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Özellikle erkeklerde, hekim tarafından saptanan veya hasta tarafından güvenilir olarak tanımlanan rekürren genital aftöz ülserasyon ya da skar</li></ul>
<b>• Göz lezyonları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Anterior üveit</li><li>➤ Posterior üveit</li><li>➤ Slit (yarık) lamba ile vitreusta hücreler</li><li>➤ Oftalmolog tarafından saptanan retinal vaskülit</li></ul>
<b>• Deri lezyonları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Hekim tarafından saptanan veya hasta tarafından güvenilir olarak tanımlanan eritema nodozum,</li><li>➤ Psödofolikülit</li><li>➤ Papülo-püstüler lezyonlar</li><li>➤ Steroid almamış, adölesan sonrası dönemdeki hastada hekimin saptadığı akne benzeri nodüler lezyonlar</li></ul>
<b>• Pozitif Paterji testi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Test, tekniğine uygun olarak yapılmalı ve hekim tarafından 24 – 48 saat sonra okunmalıdır.</li></ul>

Behçet hastalığı tanısını koymada kullanılan diğer kriterler şunlardır:

**Mason ve Barnes Kriterleri (Mason 1969) :**

**Major bulgular :**

- 1) Oral ülserler
- 2) Genital ülserler
- 3) Göz lezyonları
  - a) Uveit + hipopiyon
  - b) Korneal ülserasyon
  - c) Retrobulbernörit
- 4) Deri lezyonları
  - a) Püstül
  - b) Ülserasyon
  - c) Eritema nodozum
  - d) Eritema multiforme

**Minör bulgular**

- 1) Artrit/artralji
- 2) Gastrointestinal ülserasyon
- 3) Vaskülit/tromboflebit
- 4) MSS lezyonları
- 5) Epididimit
- 6) Aile hikayesi

Tanı için 3 majör veya 2 majör + 2 minör bulgunun varlığı gerekmektedir.

**Japon Kriterleri (Mizushima 1988)**

**Major Bulgular**

- 1) Oral ülserasyon

2) Genital ülserasyon

3) Göz lezyonları

a) Uveit + Hipopiyon

b) İridosiklit

c) Korioretinit

4) Deri bulguları

d) Eritema nodozum

e) Subkutan tromboflebit

f) Paterji

g) Folikülit/akne benzeri erupsiyonlar

### **Minör bulgular**

1) Artrit/artralji

2) İlioçekal lezyonlar

3) Vaskülit/Tromboflebit

4) MSS lezyonları

5) Epididimit

Komple Behçet tanısı için 4 majör, inkomplet Behçet tanısı için 3 majör veya 2 majör+2minör kriterin varlığı gerekmektedir.

### **O'Duffy Kriterleri (O'Duffy 1974)**

1) Oral ülserasyonlar

2) Genital ülserasyonlar

3) Göz lezyonları

a) Uveit + hipopiyon

4) Deri lezyonu

b) Eritema nodozum

## 5) Artrit/artralji

Tanı için oral ve genital ülserlere ek olarak 2 bulgunun varlığı gerekmektedir.

### **Cheng ve Zhang Kriterleri (Cheng 1980)**

#### **Majör bulgular**

1) Oral ülserasyon

2) Genital ülserasyon

3) Göz lezyonları

a) Uveit + hipopiyon

4) Deri lezyonları

a) Eritema nodozum

b) Eritema multiforme

c) Paterji pozitifliği

d) Folükülit/akne benzeri lezyonlar

#### **Minör bulgular**

1) Artrit/artralji

2) Gastrointestinal ülserasyon

3) Vaskülit/Tromboflebit

a) Büyük damar arteriti

4) MSS lezyonu

5) Epididimit

6) Pulmoner-Hemoptizi/Fibrozis

7) Renal- Ülserasyon/hematuri

Komplet behçet tanısı koymak için 3 majör veya 2 majör+ 2 minör bulgu, inkomplet Behçet tanısı için ise 2 majör veya 1 majör + 2 minör bulgu yeterlidir.

**Dilşen Kriterleri (Dilşen 1986) :**

**Spesifik Kriter:** Deri paterji pozitifliği

**Majör bulgular**

- 1) Rekürrent oral ülserasyon
- 2) Genital ülserasyonlar
- 3) Göz
  - a) Anterior
  - b) Posterior
- 4) Deri
  - a)Eritema nodozum
  - b)Diğerleri
- 5) Tromboflebit
  - a) Yüzeysel
  - b) Derin

**Minör bulgular**

- 1) Periferal artrit
- 2) Nöropsikiatrik
- 3) Gastrointestinal
- 4) Plöröpulmoner
- 5) Arteryel
- 6) Orşiepididimit

Diğerleri

- 1) İğne batmasında hiperreaktivite öyküsü
- 2) Ailede Behçet hastalığı öyküsü
- 3) Şüpheli paterji testi

Tanı

- 1) Kesin Behçet hastalığı
  - a) Paterji pozitifliği + 1 majör veya 1 klinik minör



- b) Şüpheli paterji + 2 majör + 1 klinik minör
- c) Negatif paterji + 3 majör veya 2 majör + 2 minör

## 2) Şüpheli Behçet hastalığı

- a) Şüpheli paterji + 1 majör veya 1 klinik minör
- b) Negatif paterji + 2 majör veya 1 majör + 2 klinik minör

## 3) Behçet hastalığı eğilimi

- a) Pozitif paterji (Majör veya minör kriter yok)

### 2.1.4. Ayırıcı Tanı

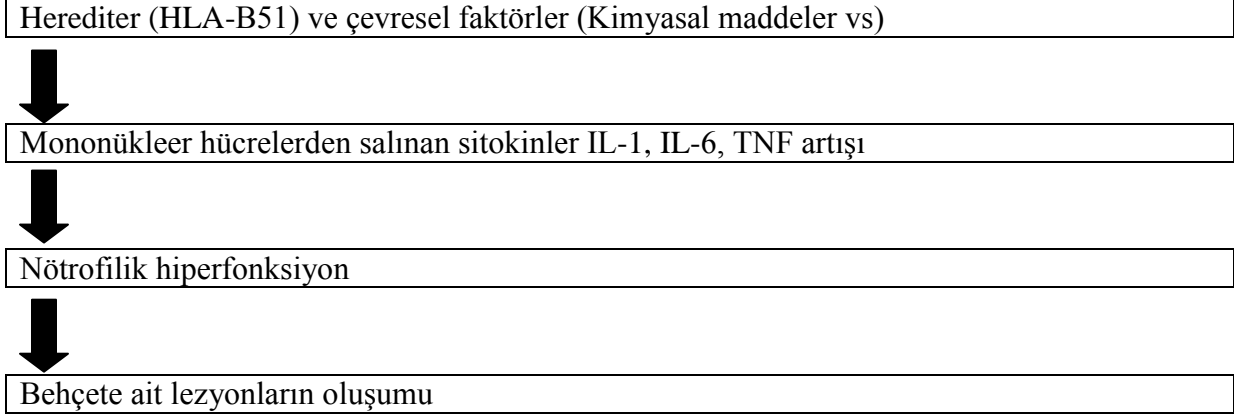
Tipik destekleyici laboratuvar bulgularının olmaması nedeniyle diğer hastalıklarla karışabilir.

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Behçet hastalığında ayırıcı tanı (Özbalkan 2006)

Hastalık	Bulgu	Destekleyen bulgu veya test
Herpes Simpleks	Herpetiform oral aft	Veziküler lezyonlar, Zank testi
Stevens-Johnson sendromu	Oral erode ülser	Deri bulguları, ilaç öyküsü
Tekrarlayan oral aft	Oral aft	Başka bulgu yok
Sarkoidoz	Eritema nodozum, üveit, parotis şişliği	Akciğer grafisi, biopsi
Multiple Skleroz	Ensefalit	Kranial manyetik rezonans
Chron's hastalığı	Kabızlık, ishal, üveit	İnce bağırsak biopsisi
Ülseratif kolit	Kabızlık, ishal, üveit	İnce bağırsak biopsisi
Reither's sendromu	Oligoartrit, entesopati, üveit, mukokutanöz lezyonlar	Üretrit, tipik deri lezyonları, HLA-B*27
Seronegatif artrit	Oligo-mono artrit	Sarilit, HLA-B*27

### Şekil 2.1. Behçet hastalığında olası etiyopatogenetik mekanizma (Avcı,2004)



#### 2.1.5. Behçet Hastalığının Klinik Değerlendirilmesi ve Prognuzu

##### Deri ve Mukoza Tutulumu

Oral aftların kontrolü için topikal tetrasiklin solüsyonları ve topikal steroidler, ağrıyı azaltmak için lokal anesteziikli topikal jel ve solüsyonlar yararlı olabilir. Kolşisinin (1-2mg/gün), oral aftlar, genital ülserler ve eritema nodozum da yararı gösterilmiştir (Yazıcı 1999). Kolşisin ve lokal tedaviye dirençli aftlarda oral prednisolon denenebilir. Eskiden sıkça kullanılmış olan levamizol bazı olgularda yararlı olabilir. Talidomid, 100-300 mg/gün dozunda dirençli oral ve genital ülserlerde yararı olan ancak teratojenik olması ve nöropati yapması nedeni ile kullanımı sınırlanan bir ilaçtır (Hamuryudan 1998). Genital ülserler topikal steroid ve kolşisin ile kontrol altına alınabilir. Dirençli olgulara steroid veya azatioprin (2.5 mg/kg/gün) verilebilir. Eritema nodozum da kolşisin dışında, Dapson (100mg/gün) denenebilir (Yazıcı 1999).

Kolşisin mukokütanöz lezyonların tedavisinde nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Yazıcı ve ark yaptığı bir çift-kör, randomize çalışmada, genital ülser, artrit, artralji, eritema nodozum benzeri lezyonların tedavisinde etkili olduğu, özellikle kadın hastalarda daha faydalı olduğu bildirilmiştir; bunun kadınlarda hastalığın daha hafif gidişine bağlı olabileceği belirtilmiştir (Yazıcı 1999). Talidomidin de oral ve genital ülserlerle beraber psödofollikülit tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Calguneri 1996). Kolşisine dirençli

eritema nodozum tedavisinde sistemik kortikosteroidlerden faydalanılabilir. Streptokokların hastalık patogenezindeki olası rolleri düşünülerek yapılan streptokok eradikasyonuna yönelik benzatin penisilin tedavisinin de mukokütanöz lezyonlar üzerinde etkili olduğu görülmüştür (Aktulga 1980, Calguneri 1996).

Jorizzo ve arkadaşları günde 3 kez 0.6 mg kolşisini mukokütanöz lezyonlarda etkili bulmuş, aynı grup sülfonların kolşisinden daha etkili fakat talidomidden daha az etkili olduğunu da göstermişlerdir (Jorizzo 1989). Eritema nodozumda günde 3-4 kez 0.6 mg verilen kolşisin lezyonları kontrol altına alır (Yurdakul 1998).

### **Eklem Tutulumu**

Eklem tutulması genellikle geçicidir ve deformasyona yol açmaz. Artrit, deri ve mukoza tutulumunun bulgularını taşıyan hastalarda interferon alfa'nın (IFN- $\alpha$ ) en iyi tedavi olduğu bildirilmiş fakat ilacın pahalı olması nedeniyle çok direnç gösteren hastalarda kullanımı önerilmektedir (Kotter 1996). İndometazin 3 ay süreyle 25 mg X 4/gün kullanımının, özellikle eklem şikayetleri ön planda olan Behçet hastalarında etkili bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (Şimşek 1991).

Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kolşisin BH'ye bağlı artrit semptomlarının tedavisinde etkili ajanlardır. Bu ilaçlara cevap vermeyen hastalarda sülfasalazin, artrit bulgularının kontrolünü önemli ölçüde sağlamaktadır. Genellikle diğer hastalık düzenleyici ajanlar nadiren kullanılmaktadır. NSAİİ'lere, kolşisine, sülfasalazine rezistan olgularda düşük doz kortikosteroidler ve azatioprin önerilmektedir (Calguneri 2003)

### **Göz Bulguları**

Göz tutulumu olan hastaların %25'inde tedaviye rağmen körlük gelişmektedir. Erken hastalık başlangıç yaşı ve erkek cinsiyet göz bulguların seyrinde kötü prognostik faktörlerdir. Tedavide hedef atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaktır. Ön uveitte irisin lense yapışarak görme kaybı yapmasını engellemek için lokal midriatikler son derece önemlidir. Hem etkili

hem de yan etkisi az ajanlardır. Arka uveitte ise eğer görmeyi tehdit eden sık tekrarlayan uveit atakları olursa azatiyoprin uygundur. Retina tutulumu var ise ve hızlı seyirli ise ilk tercih siklosporin A olmalıdır. Bu ilaç yalnız başına veya azatioprin ile birlikte verilebilir (Yurdakul 1998).

Posterior üveit ataklarında bazen topikal enjeksiyon ve sistemik oral steroid kullanımı önerilmektedir. Tek ajan olarak oral kortikosteroid kullanımının oküler ataklarda semptomları hafifleten veya ortadan kaldıran etkisinden başka görmeyi artırıcı etkisi yoktur. Hatta sekonder retinal tromboza ve katarakta da neden olabilir. Sitotoksik ajanlardan azatioprin, klorambusil ve siklofosfamid %50-70 oranında oküler atakların oluşmasını engeller. Azatioprinin ve klorambusilinin uzun dönem görme üzerine olumlu etkileri de belirtilmiştir (O'Duffy 1984, Yazıcı 1990). Kolşisin, kortikosteroid, azatioprin ve klorambusil gibi konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda siklosporin %70-80 oranında etkili bulunmuştur (Masuda 1988). Ancak etkinliği zamanla azalır. Siklosporine bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, hiperglisemi gibi majör yan etkiler ortaya çıkabilir. Doz ayarlamak için ilacın serum seviyeleri düzenli aralıklarla ölçülmelidir. Siklosporin nadiren nörotoksik olabilir, sebep olduğu SSS bulgularını, BH'nin nörolojik bulgularında ayırmak zordur. Bulguların çoğu ilaç kesildiği zaman kaybolur ve steroidlerle ek tedavi bulgularının ortadan kalkmasına neden olur. Bazı hastalarda siklosporine bağlı irreversibl nörolojik hasar görülebilir. Bu nedenle nörolojik bulguları olan hastalarda ilaç kontrendikedir (Wechsler 1986, Masuda 1988).

Behçet hastalığının diğer lezyonlarında etkili olabilen kolşisin, talidomid ve interferonun göz hastalığına iyi gelebileceğine dair ciddi gözlemler yoktur (Kotter 1996). İnterferon tedavisinin özellikle posterior uveitli hastalarda başarılı olduğu fakat hastalığın diğer semptomlarına fazlaca bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (Kotter 2004).

## **Gastrointestinal Semptomlar**

Enflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ajanlar, BH'nin GİS lezyonlarının tedavisinde de kullanılır. Sülfasalazin ve kortikosteroidler temel ilaçlardır. Steroid dozu hastalığın ciddiyetine bağlıdır. Akut abdomeni ve kanaması olanlarda bağırsak istirahati, bağırsak perforasyonu olan veya persistan kanaması olan hastalarda ise cerrahi tedavi önerilir. İnvaziv cerrahi girişimler o bölgeye enflamatuvar hücre göçüne neden olur ve genellikle anastomoz kaçağı ile sonlanır. Bunu engellemek için hastalara cerrahiden birkaç gün sonra orta doz steroid başlanır. Hastaların yarısında operasyon başarılı olsa bile olayın tekrarlayıcılığı nedeniyle yeni operasyonlara ihtiyaç duyulabilir (Özbalkan 2006).

## **Santral Sinir Sistemi Lezyonları**

Santral sinir sistemi (SSS), tutulumunda yüksek doz oral steroidle beraber siklofosamid tedavisi iyi bir alternatiftir. Aseptik akut menenjit veya meningoensefalit hastalığın erken fazında steroid tedavisine iyi cevap verir. Ancak kronik, ilerleyici SSS hastalığı kullanılan tedavilere rezistandır. Kronik nörolojik tutulumu olan hastaların %20'sinin yedi yıl içerisinde kaybedildiği bildirilmiştir (Özbalkan 2006).

Kortikosteroidler, BH'de görülen artmış intrakranial basınç sendromunda belirtilerini iyileştirmeksizin geçici olarak hafifleten veya ortadan kaldıran etkiye sahiptir. Antineoplastik bir ilaç olan siklofosamitin sitotoksik, immunsupresif etkisi çok güçlüdür. Hastalara uzun süreli remisyona sağladığı, posterior uveit ve nörolojik tutulumu önlediği gösterilmiştir (Unuvar 1993). Merkezi sinir sistemi tutulumlu Behçet hastalığında siklosporin A da bir immunomodülatör olarak kullanılmaya başlanmıştır. 10 mg/kg siklosporin A günlük dozu etkin olmasına karşın bu dozda yan etki çok yüksektir. Bu nedenle 5 mg/kg kullanılması uygun görülmektedir (Farrag 1987).

Ayrıca klorambusil de, immunsupresif etkili antineoplastik bir ilaçtır, uveit ve/veya meningoensefaliti kontrol altına aldığı bildirilmiştir (Jorizzo 1989).

## **Büyük Damar Tutulumu**

Arteriyel tutulum, steroid ve sitotoksik ajan kombinasyonu ile tedavi edilmektedir. Antikoagülan ve antiplatelet ajanlar derin ven trombozu (DVT)'nin tedavisinde kullanılır, beraberinde orta doz, kısa dönem steroid de verilmesi gereklidir. Antikoagülan ajanların, pulmoner anevrizması olan hastalarda, potansiyel akciğerlerden ve solunum yollarından ağız yoluyla dışarıya köpüklü taze kan gelmesi riski nedeniyle dikkatli verilmesi gerekir. Pulmoner tutulumu olan hastaların yarısı akciğerlerinden dışarıya köpüklü kan gelmesinden itibaren üç yıl içerisinde kaybedilmiştir. Refrakter büyük damar hastalığı olanlarda cerrahi tedavi önerilebilir. Yine BH'ye bağlı damar tutulumu olan hastalarda IFN- $\alpha$  tedavisinin etkili olabileceğine dair kontrolsüz bir ön çalışma mevcuttur (Özbalkan 2006)

## **Arter Tutulumu**

Periferik arter tutulumları büyük sıklıkta anevrizma niteliğinde olup, ancak nadir de olsa tıkaçıcı arter hastalığı da görülür. Periferik arter anevrizmalarında tanı konulur konulmaz cerrahi girişim endikasyonu vardır (Yazıcı 1997).

Behçet hastalığına bağlı aortun ters yöne doğru akımının olması cerrahi tedaviyi oldukça zorlaştırır. Yine pulmoner arter fistülünün cerrahi tedavisi de zordur. Bir vakaya fistül eksizyonu tedavisi yapılmış ve 5 yıl sonra ölmüştür (Nokanshi 2004). Ayrıca, BH olan 13 yaşında bir kız çocuğundaki olguda gelişen abdominal aort yırtılması, acil aortikoiliak by-pass ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (Kutay 2004).

## **Prognoz**

Göz, merkezi sinir sistemi, büyük damar tutulumları ve gastrointestinal sistem perforasyonları kötü prognozu işaret ederler (Champion 1992). Tekrar eden ve hastalık belirtilerinin azalması ile seyreden bir tablo mevcuttur. Tekrar etmenin süresi önceden kestirilemez. Gençlerde ve erkeklerde daha ağır seyirlidir. İleri yaşlarda remisyonlar uzar, nüksün şiddeti de azalır. Göz tutulumu sonucu körlük gelişebilir (Yurdakul 1998).

## **2.2. Rekürrent Aftöz Stomatit**

### **2.2.1. Rekürrent Aftöz Stomatitin Tanımı**

Aftöz stomatitler, Hipokrat tarafından isimlendirilmiş ve 18-19. yy'larda İspanyol ve İngiliz hekimler tarafından açıklanmıştır (Ünür 2003).

Rekürrent aftöz stomatit (RAS), periyodik olarak oral kavitede ortaya çıkan ve kendiliğinden iyileşen tek veya çok sayıda ülserlerdir. Bu yüzeysel ve yuvarlak ülserler esas olarak keratinsiz mukozayı içeren enflamasyon şeklinde tanımlanabilir (Ship 2000). RAS'ların ağrısı epitelyal ve subepitelyal tabakaların birleştiği yerde küçük afferent sinir sonlanmalarının enflamatuvar duyuların meydana getirdiği pleksusta kendini gösterir. Bu plexusun kolları epitelyal tabakaya kadar uzanır, bundan dolayı fokal, iltihabi lezyon oluşur bu da duyusal sinir sonlanmaları ile direkt etkilidir (Tanyeri 2000).

Non-keratinize oral mukozanın epidermal tabakasındaki küçük lezyonlar şeklinde kendini gösteren, yemek yeme zorluğu, çiğneme ile artan ağrı ile karakterize olan lezyonlar genellikle ağızda 7-14 gün kalırlar (Tanyeri 2000).

Genelde lezyonlar ağızda sınırlıdır fakat bazı hastalarda diğer müköz membranlarda tutulabilir. Çoğu vakada tanıya anamnez ve karakteristik görüntüden varılır. Ağız hastalıkları konusundaki uzman ve araştırmacılar artık RAS'ların tek bir hastalık olmadığını, benzer klinik belirtileri olan çeşitli patolojik durumlar olduğunu düşünmektedir. RAS'ın en önemli özelliği tekrar etmesidir. Hastalarda genellikle bir formu görülürken, bazen iki formu birlikte de görülebilir (Vanhale 1981).

Ağızda RAS'ı olan hastaların ayırıcı tanısında çeşitli hastalıklar gözönüne alınmalıdır. Üveit, genital ülser, konjunktivit, eklem iltihabı, ateş veya adenopati ile birlikte görülen aftöz stomatitlerde altta yatan daha ciddi hastalıklar araştırılmalıdır (Rees 1996). BH, sistemik lupus eritematozis, çölyak hastalığı, nötropeni ve Crohn hastalığı gibi tekrarlayan ağız içi ülser görülen hastalıklardan ayırt edilmelidir (Greenberg 2003).

## 2.2.2. Epidemiyolojisi ve Nedenleri

Rekürrent aftöz stomatitin etiyojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Daha önceleri RAS'ın rekürrent HSV infeksiyonunun bir formu olduğu düşünölmüştü ancak son yıllarda RAS geçirmiş kişilerde yapılan incelemelerde bu rahatsızlığın immün komplekslerle ilgili olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat bugün hala RAS'ı yanlış olarak HSV infeksiyonu olarak tanımlayan klinisyenler de bulunmaktadır. Geçen 40 yıl içinde yapılan çalışmada RAS'ın etkeninin HSV olmadığı anlaşılmıştır. Bu ayırım HSV için spesifik ve etkili olan fakat RAS'da bir yarar olmayan antiviral tedavi gerektiğinde önemlidir (Tanyeri 2000).

### Rekürrent Aftöz Stomatitin Oluşumunda Etkili olan Faktörler

- Çevresel faktörler
  - a) Sigara kullanımı
  - b) Stress
  - c) Lokal travma
- İatrojenik sebepler
  - a) Kemoterapi
  - b) Radyasyon yaralanması
- Aile ve genetik
- Yiyecek allerjisi
- İlaçlar
- Çinko yetmezliği
- Hematolojik yetmezlik

Aile ve genetik; hastaların %40'ının ailesinde RAS hikayesi vardır. Ailesel hikayesi olan hastalarda oral ülserler daha erken yaşta ve daha şiddetli semptomlarla görülür. Genetik olarak spesifik HLA antijenlerinin RAS'lı hastalarda tesbit edildiği ve özellikle HLA-DR-7, HLA-B 51 ve HLA-CW7'nin antijeninde artma saptanmıştır. (Tanyeri 2000).

Yiyecek allerjisi; bazı araştırmacılar ülserlerle bazı besin maddeleri arasında (inek sütü, çikolata, fındık, peynir, konserveler, katkı maddeleri) bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (Nolan 1991).



İlaçlar; nadiren de olsa non-steroidal anti enflamatuvar ilaçlar RAS'a benzer ülserlere neden olmaktadır. Beta blokerlerle aftöz ülserler arasında da bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (Healy 1996). Boulinguez ve ark yapmış oldukları bir çalışmada, RAS oluşmasında kaptopril, altın tuzları, nikorandil, niflumik asit, fenindione, fenobarbital, piroksikam, sodyum hipoklorid'in etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (Boulinguez 2000).

Çinko yetmezliği; Pang ve ark yapmış oldukları bir çalışmada, RAS' lı 75 hastanın serumlarındaki çinko seviyesinin düşük olduğu tesbit etmişler ve çinko sülfat desteği ile RAS'da iyileşme olduğu bildirmişlerdir (Pang 1992). Hematolojik yetmezlik; özellikle serum, demir, folat, B12 vitamini eksikliğinin RAS'lı hastalarda etiyolojik faktör olabileceği bildirilmiştir (Tanyeri 2000). RAS'lı hastaların % 8-12'sinde serumdaki demir seviyesinin düşük olduğu görülmüş, % 28,2'sinde B1, B2 ve/veya B6 vitamin eksikliği olduğu gözlenmiştir (Challacombe 1983).

Sigara tüketimi; bazı araştırmacılar sigara tüketimi ile RAS arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını söylemişlerdir. RAS'lı hastaların sadece 9'unun sigara içtiği tesbit edilmiştir (Axell 1985, Shapiro 1970). Sigara içilmesine bağlı olarak keratinizasyonun artmasının travmalara karşı direnci yükseltmesi, sigara kullanan bireylerde RAS'ın daha az görülmesinin bir nedeni olabilir (Ünür 2003).

Stress; anksiyete, depresyon, fizyolojik hayatın stresi ile RAS'ın tekrar etmesi arasında bir ilişki vardır. Literatürde stresin RAS gelişmesinde önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir (Heft 1982).

Lokal travma; dental tedaviler, diş fırçalama, sert yiyecekler, enjeksiyonlar gibi lokal travmalardan sonra aftöz ülser gelişebilir (Kvam 1987).

### **Mikrobiyolojik Mekanizmalar**

Rekürrent aftöz stomatitte; mikrobiyolojik bir etiyoloji tanımlanamasa da bazı çalışmalarda RAS gelişiminde Streptococcus veya Helicobacter pylori'nin etkili olabileceği

gösterilmiştir (Sun 2002, Victoria 2003). Streptokoklar ve glukoziltransferaz D (GtfD) antijenleri özellikle RAS'ın alevlenme döneminde rol almaktadır. Buna ilaveten, bazı çalışmalar sonucunda, RAS'lı hastalarda viridans streptokoklara karşı artmış antikor titrelerinin olduğu bildirilirken başka çalışmalarda tam tersini bildirilmektedir (Birek 2000). RAS'da virüslerin muhtemel rolü yeniden araştırılmaktadır. RAS lezyonlarında Herpes virüs virionları gösterilemese de bazı hastalarda dolaşımdaki mononükleer hücrelerde Herpes simplex RNA'sı saptanmıştır (Birek 2000). RAS'ın oluşumunda insan herpes virüsünün-6 (HHV-6) ve Epstein-Barr virüsünün (EBV) rol oynadığı öne sürülmüştür (Ghodratnama 1999).

### **Tanı**

Rekürrent aftöz stomatitin tanısında; anamnez, muayene ve bazı testlerin sonucu önemlidir. Tanıda en önemli nokta doğru ve ayrıntılı anamnezdır. Başlatan faktörler, lezyonların sıklığı, lezyonları geriletken veya arttıran faktörler belirlenmelidir. Başka sistemik özellikleri olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Ek bulguların varlığı ve ağız içinde tutulumun yeri doğru tanı için hekime yol gösterir. Kesin tanı için kan tahlilleri ve nadiren oral kültürler veya biyopsi yapılabilir (Stoopler 2003). Birçok vakada herpetik lezyonlarla aftöz stomatit birbirinden ayrılabilir. RAS, genellikle keratinsiz oral mukozada ortaya çıkarak; yemeyi, konuşmayı ve yutkunmayı engelleyecek kadar ağrıya neden olabilir. Lezyonlar başlamadan önce lezyon yerinde lokal bir rahatsızlık ortaya çıkar. Ağrının şiddeti değişkendir ve genellikle lezyonun boyutundan bağımsızdır. RAS, günler veya aylar içinde tekrarlayan bir veya daha fazla, ağrılı ülserlerle karakterizedir. Akut ülserlerin çoğu tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşir fakat ortaya çıkış nedeninin anlaşılması lezyonların tekrarlamasının veya ülserlerin kronikleşmesinin önlenmesinde önemlidir (Zunt 2003).

### **2.2.3. Rekürrent Aftöz Stomatitin Çeşitleri**

#### **1) Minör Aftlar**

Rekürrent aftöz stomatitin en yaygın formudur. Hastaların % 80'inde bu tip lezyonlar vardır. Genellikle çapı 1cm'den küçük, eritematöz bir halka ile çevrili, gri-beyaz pseudo-membranla kaplı, oval veya yuvarlak, ağrılı, sığ karektere sahiptir (Field 1992). Minör aftlar, en sık bukkal mukoza, ağız tabanı ve dilde bulunurlar. Ağızın ön bölümü, farinks ve tonsiller bölgesinde daha az sıklıkla rastlanır. Ülserasyonların ilk görüldüğü dönem hastadan hastaya değişiklik gösterir ancak lezyonlar ortaya çıkmadan kısa bir süre önce yanma ve batma şeklinde his vardır. Aftların çapı 1 cm'den küçüktür ve yaklaşık olarak 4-5 mm, ağrılıdır. Özellikle dilde tutulum gösterir ise konuşma zorluğu yaratır. Lenf bezi büyümesi sadece ciddi olarak etkilenmiş hastalarda sekonder enfeksiyona bir cevap olarak görülür. Generalize hastalıklar ülserasyonu hızlandıran önemli bir faktördür. Bazı hastalıklarda başka semptom göstermeyen Çölyak hastalığına rekürrent oral ülserasyonların eşlik edebileceği ve gluten enteropatisinin diyet ile tedavi edildiğinde oral ülserasyonların kaybolabileceğini gösteren bulgular vardır. Minör aftların sıklığı % 2-4 arasındadır (Tanyeri 2000).

Yaş ilerledikçe RAS daha az sıklıkla görülür ve şiddeti azalır, semptomlar başladıktan 7-10 gün içinde iz bırakmadan iyileşir (Kılıç 2005).

#### **2) Major Aftlar**

Major aftlar, hastaların %10'unda görülen, 1cm'den daha büyük, derin, düzensiz ülserlerle karakterizedir. Ağız içinde herhangi bir yerde gruplar halinde ortaya çıkabilir ve minör aftlara göre çok daha ağrılıdırlar. Majör aftlar, 6 hafta veya daha uzun sürebilir ve bakteri veya mantarlarla sekonder enfekte olabilirler. Majör aftlar, minörlere göre daha büyüktür, daha geç iyileşir, iyileştikten sonra skar gelişebilir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve Edinilmiş Bağışıklık Yetmezliği Sendromu (AIDS) gibi immun yetmezlikle

seyreden hastalıklarda beslenme sırasında aşırı ağrıya neden olup kilo kaybına yol açabilirler (Kılıç 2005).

Başlangıçta küçük olmasına rağmen posterior oral dokuların tutulumu major aft için diagnostik bir özelliktir. Major aftlardaki histolojik bulgular temelde minör afta benzer, ülserasyon alanında yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu bulunur. İmmünfloresan çalışmalarda major aftlar ve minör aftlar arasında yakın benzerlikler vardır. Her ikisinde de ağız epitelinin membranında ve hücreler arası boşluklarda immünglobulin G (Ig G) ve Ig M birikimi vardır. Major aftlarda ağız epiteline karşı olan hem dolaşan hümoral antikorlar hemde duyarlanmış T lenfositleri vardır. Bu özellik minör aftlarda daha az belirgindir (Tanyeri 2000).

### **3) Herpetiform Aftlar**

Herpetiform aftlar, küçük (1-2 mm) ve çok sayıda, ağız mukozasının her bölgesi etkilenebilse de, dilin yan kenarları ve ucu ile tabanı karakteristik bölgelerdir. Boyutları küçük olmasına rağmen ağrılıdır ve konuşma güçlüğü yaparlar (Tanyeri 2000). Aslında isimlendirme yanlıştır çünkü herpetik bir enfeksiyon değildir. Aftların görünümü primer herpetik gingivostomatite benzediği için bu şekilde adlandırılmıştır. Ek olarak genellikle keratinsiz yüzeylerde görülürse, herpetiform aftlar nadiren keratinize yüzeylerde ortaya çıkabilir ve 7-10 gün içinde skar bırakmadan iyileşir. Herpetiform aftlar diğer tiplerden daha geç yaşta ortaya çıkar, ilk atak genellikle 20 ve 30'lu yaşlarda görülür (Rogers 1997).

Lezyonlar birbirleri ile birleşip daha büyük lezyonlar yapabilirler. Hastaların çoğunda başlangıçtan 5 yıl sonra spontan bir iyileşme olur. Minör aftlar ve major aftlar alışılmış histolojik ve immünolojik özellikleri olan aynı durumun farklı derecelerini temsil etmesine rağmen, herpetiform aftlar oldukça farklı bir yapı gösterir. Ülseratif dönemde atikör oluşumu ve lenfosit tutulumu konusunda belirtiler yoktur. Herpetiform aftların histolojik ve ultrastrüktürel incelemeleri ülserasyondan önce intraepitelyal vezikül

formasyonu ve intranükleer inklüzyon cisimcikleri göstermiştir. Bununla bu inklüzyon varlığı ile bir ilişkisi olduğuna dair belirtiler yoktur ve benzer cisimler kerato-akantoma, eriteme multiforme, psoriasis ve liken planus gibi hastalıklardan etkilenen epitelyal hücrelerin nükleuslarında da gösterilmiştir (Tanyeri 2000).

Tablo 2.3. Rekürrent aftöz stomatitin özellikleri, Ünür 2003

Özellik	Mimör Aftlar	Major Aftlar	Herpetiform Aftlar	Behçet Hastalığı
Etiyoloji	İmmünolojik defekt	İmmünolojik defekt	İmmünolojik defekt	İmmünolojik defekt Vaskulit?
Etkilenen Bölge	Dişeti, sert damak ve dudak dışındaki her bölge	Dişeti, sert damak ve dudak dışındaki her bölge	İntraoral bölgenin herhangi bir yeri	Dişeti, sert damak ve dudak dışındaki her bölge
Aft Sayısı	Genellikle bir	Birkaç adet	Çok sayıda	Birkaç
Klinik Görünüm	0,5cm'den küçük çapta, oval ülser	0,5-2cm çapında, oval, düzensiz, krater görünümlü ülserler, birkaç hafta süreyle ağızda kalır.	Küçük çok sayıda ülserler birdenbire ortaya çıkar	1cm çaptan daha küçük oval ülserler
Ekstra Oral Tutulum	Yok	Yok	Yok	Genital bölge ve gözler
Tedavi	Semptomatik topikal steroidler	Topikal intralezyonel veya sistemik steroidler	Topikal veya sistemik steroidler	Sistemik steroidler ve immünosupressif ilaçlar

#### 2.2.4. Rekürrent Aftöz Stomatitin Oluşum Süreci

Stanley (1972), RAS'ın klinik özelliklerini 4 aşamaya ayırmıştır:

- 1- Başlangıç Dönemi
- 2- Ülseratif Öncesi Dönem
- 3- Ülseratif Dönemi
- 4- İyileşme Dönemi

**Başlangıç Dönemi:** RAS'ın oluşmaya başlamasındaki ilk 24 saati içine alır. Lezyonun gelişeceği alanda yanma hastanın dikkatini çeker. Mikroskobik olarak, mononükleer hücreler epitelini infiltrate etmeye başlar ve ödem gelişir.

**Ülserasyon Öncesi Dönem:** İlk 18-72 saat boyunca gelişir. Bu dönemde, etrafını çeviren reaktif eritematöz halka ile makül ve papül gelişir ve ağrının şiddeti gittikçe artar.

**Ülseratif Dönem:** Birkaç günle 2 hafta arasında direnç gösterir. Papül ülser olur ve azalan ağrı ile birlikte üzeri fibromembranöz kabukla kaplanır.

**İyileşme Dönemi:** Bu dönem 4-35 gün arasında değişir. Ülser epitel ile kaplıdır ve yara iyileşmesi başlar. Sıklıkla iz bırakmadan iyileşir. RAS'da bütün lezyonlar iyileşir ve yenisi çıkar.

Tablo 2.4.Rekürrent aftöz stomatitin klinik özellikleri (Stanley 1972)

<b><i>Dönem</i></b>	<b><i>Zamanlama</i></b>	<b><i>Semptomları</i></b>
Başlangıç	İlk 24 saat	Parestezinin başlaması
Ülserasyon Öncesi	18-72 saat	Artan ağrılar
Ülseratif	Birkaç günle,1-2 hafta arası	Ağrıların azalması
İyileşme	Birkaç günle,1-2 hafta arası	Ağrının kaybolması

### **2.2.5.Ayırıcı Tanı**

Rekürrent aftöz stomatitin ayırıcı tanısını kolaylaştırabilmek için bazı faktörler bilinmelidir. Bunlar öncü belirti ve bulgular, lezyonun yeri ve lezyonun ilk ve son görünümüdür. Genelde vakaların çoğu selim olup birkaç haftada kendiliğinden iyileşse de altında yatan vitamin eksikliğinden otoimmüniteye kadar değişen sistemik hastalıklar olabilir. Ayrıca RAS tekrarlayan oral aftların görüldüğü Behçet hastalığı, Sweet sendromu, agranulositoz, periodik ateş sendromu, sistemik lupus eritematozis, Çölyak hastalığı, beslenme yetersizliği ve Crohn hastalığı gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (Porter 1998, Scully 1982). Marshall sendromu veya PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, faranjit, servikal adenit) gibi kompleks aft varyantlarının çocuklarda tekrarlayan ateş atakları ile karakterize periyodik hastalıklara neden olduğu tanımlanmış ve RAS ayırıcı tanısında dikkate alınmalıdır (Berlucchi 2003, Wen-I 1999). HIV enfeksiyonunda görülen aft benzeri oral ülserasyonlar, yine ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Lesh-Nyhan sendromu gibi kendine zarar verme durumunun görüldüğü hastalar istemli olarak dudaklarını veya dillerini ısırabilirler, bu da aftöz stomatit gelişimine neden olabilir(Leggott 1992).

### **Tekrarlayan Herpetik Stomatit**

Rekürrent aftöz stomatit ve tekrarlayan herpetik stomatitler, sık görülen ve genellikle birbiri ile karışan hastalıklardır. Aslında birbirinden tamamen farklı bu iki lezyon birkaç ortak özelliği paylaştıkları için birbiriyle karışır. Herpes simplex tip 1'in neden olduğu oral enfeksiyonlar sağlıklı insanlarda yaygın olarak görülebilir. Küçük çocuklarda, ilk enfeksiyonda yaygın orofarengiyal veziküler döküntüler gelişir ve rekürensi mukokutanöz bileşkede bir veya birkaç adet vezikül şeklinde ortaya çıkar. Çocuklarda ilk herpes simplex virüs enfeksiyonu enfekte kişilerle temastan sonra ortaya çıkar (Tilliss 2002). Bu lezyonlar tüm oral mukozada ve dişetlerinde, dilin üzerinde ve sert damakta görülebilir. İlk enfeksiyondan sonra herpes simpleks virüs, trigeminal gangliyona göç eder, latent duruma

geçer ve travma, stres, güneş ışığı, soğuğa maruz kalındığında veya immünsüpresyon geliştiğinde reaktive olur. Herpetik stomatitin prodromal semptomları lezyon yerinde lokal ağrı, kaşıntı ve yanma hissidir (Bruce 2003).

Herpetik lezyonlar, 1 mm veya daha küçük vezikül gruplarından oluşmaktadır Daha sonra veziküller patlayıp ülserler oluştururlar ve bunlar da 2 hafta içinde iz bırakmadan iyileşir. Bazı kişilerde tekrarlayan herpetik lezyonlardan sonra eritema multiformenin eşlik ettiği, düzenli olarak 7-10 günde bir tekrarlayan yaygın stomatit görülür. Genelde kendiliğinden iyileşse de bu oral enfeksiyon yemek yemeyi engelleyebilir, ateş ve lenfadenopati yapabilir. Semptomlar 2 hafta sürebilir. Teşhis klinik bulgularla konur, laboratuvar testleriyle doğrulanır. RAS bulaşıcı değilken, herpetik lezyonlar bulaşıcıdır. Özellikle vezikül ve ülserasyon döneminde bulaşıcıdır (Tilliss 2002). RAS ve herpetik stomatitin ayrımı önemlidir çünkü farklı şekilde tedavi edilirler. Küçük çocuklar ağrıyı kontrol etmek ve dehidratasyonu tedavi etmek için hastaneye yatırılabilir. Primer herpetik gingivostomatitin tedavisinde asiklovir etkili bir şekilde kullanılabilir. RAS'da kullanılan topikal steroidler herpetik lezyonlarda kullanılırsa ciddi sorunlar ortaya çıkabilir.

### **Behçet Hastalığı**

Behçet hastalığı, nedeni bilinmeyen birçok sistemi tutan enflamatuvar bir hastalıktır. Tekrarlayan ağız içi ve genital ülserler ile birlikte göz, deri, merkezi sinir sistemi, eklem ve damar tutulumu olabilir. Behçet hastalığının en sık görülen bulgusu ağız içinde tekrarlayan aftlardır. Oral aftlar, küçük, yüzeysel fakat ağrılı olup dudaklarda, dişetinde, dilde ve damakta görülebilir. Hastalığın görülme sıklığı Akdeniz ülkelerinde ve uzak doğuda özellikle Japonya'da fazladır. Tanı koyduran bir test yoktur fakat tanı koymada yardımcı klinik kriterler vardır. HLA-B51 geninin etkisi yakın zamanda doğrulanmıştır fakat Behçet hastalığına genetik yatkınlığın sadece %19'undan sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (Lee 2001).



Hematolojik belirtilerden sidopeni ve düşük serum ferritin görülebilir. Behçet hastalığında kan damarlarında vaskülite yol açan immün kompleksler, T lenfositleri ve plazma hücreleriyle meydana gelen epitelin iltihabı ile oluşur. Behçet hastalığı ile bağlantılı anomalilerle ilgili çalışmalar RAS'lı hastalarda belirtilmiş bulguları kapsar. Bu durum araştırmacıları Behçet hastalığı ile RAS'ın immün yanıtının benzer hastalığın belirtileri olduğuna inandırmaktadır (Tanyeri 2000).

Behçet hastalığı, kadınlarda ve yaşlılarda daha hafif seyrederken, göz tutulumları ve tromboflebit erkeklerde daha siktir. Bu kadar bireysel ve yöresel farklılık gösteren bir hastalıkta bu farklar hastanın yapısındaki değişikliklerden çok çevresel faktörlerin (virüsler, metaller, organik maddeler) değişikliği ile açıklanabilir (Güven 1989).

### **Crohn Hastalığı**

Dudakta, bukkal mukozada ve gingivada derin fissürlü ülserler görülür. Bazı vakalarda intraoral ülserler olmadan dudakta şişlikler meydana gelir. Crohn hastalığında kesin tanı bukkal lezyonlardaki karakteristik granülomların varlığına dayanır. Bukkal lezyonların ülserasyonları şiddetlendiği zaman perdnisone yararlı olmaktadır (Tanyeri 2000).

### **Çölyak Hastalığı**

Çölyak hastalarının % 25'inde oral belirtiler vardır. Bu hastalıkta ki oral aftlar daha çok beslenme yetersizliğinden kaynaklanır. Ağız hastalıklarındaki önemi; bu hastalarda rekürrent oral aftların bulunmasıdır. Bununla birlikte oral aftlar, hastaların bazılarında minör ve herpetiform aftlar ile birlikte hematolojik kaynaklı malabsorpsiyon görülür (Tanyeri 2000).

### **Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Kişilerde Orofasiyal Virüs Enfeksiyonları**

Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde orofasiyal viral enfeksiyonlar siktir. En sık Herpes Simpleks virüs (HSV) enfeksiyonları görülür. Varisella Zoster virüs (VZV) enfeksiyonları daha az görülür, fakat daha ağır seyreder. Epstein-Barr virüsü (EBV) ülserlere,

lenfoproliferatif sendromlara veya oral lökoplakiye neden olabilir. İnsan Herpes virüsü 6 (HHV6) tekrarlayan aftöz stomatitten sorumlu olabilir. Ağız ve yüzdeki enfeksiyon ve lezyonlarda diğer virüslerin etkilerini ortaya çıkartmak için çalışmalar devam etmektedir (Kılıç 2005).

### **Nötropeniler**

Konjenital nötropenide, nötrofil sayısı azalmıştır veya saptanamaz. Nötropenik çocuklarda tekrarlayan ve ağır seyreden sistemik enfeksiyonlar görülür. Ağız içinde aftlar, ağır dişeti iltihabı, dişetinde çekilme ve dişlerin erken dökülmesi konjenital nötropenide sık görülen bulgulardır. Konjenital nötropeni tedavisinde granülosit koloni uyarıcı faktör kullanılır. Siklik nötropeni düzenli aralıklarla (ortalama 3 hafta) nötrofillerin kandan ve kemik iliğinden kaybolmasıdır. Her nötropenik dönemde hastalarda ateş, titreme, bitkinlik, dişeti iltihabı ve aftöz stomatit görülür (Ünal 2001, Scully 1982).

### **Eritema Multiforme**

Oral mukozayı ve deriyi tutan bir hastalıktır. Ağız lezyonları 2-4 hafta ve bazen daha fazla sürer. Nüksler daima görülmüştür. Dişetleri, dil, bukkal mukoza ağzın en çok istilaya uğrayan bölgeleridir. Deri ile ağız mukozasının birleşme yeri sayılabilecek olan dudaklar daha fazla etkilenir. Dilde meydana gelen lezyonlar genellikle kırmızı-grimsi bir pseudomembran ile kaplıdır. Dudaklarda meydana gelen lezyonlar ise belki tükrük ile temastan mahrum olmaları sebebiyle kabuklanmaya daha eğilim gösterir (Güven 1989).

Sık olarak tekrarlayan oral lezyonlar meydana gelmektedir. Son yıllarda eritema multiformenin tedavisinde levamizol tek başına veya prednizol ile kombine olarak kullanılmaya başlanmış ve hastalığın iyileşmesinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Sistemik tedavilerde istenmeyen yan etkilere rağmen kortikosteroidlerden yararlanılmalıdır. (Tanyeri 2000).

## **Reither Sendromu**

Reither Sendromu (RS), üretrit, konjunktivit ve artrit triadı ile karakterize olan, orjini bilinmeyen bir hastalıktır. Nongonokokkal üretritin önemli bir etken olduğu ve seksüel yolla bulaştığı düşünülmektedir (Tanyeri 2000).

Ağız lezyonları, RS'li hastaların % 20'sinde çeşitli formlarda meydana gelir. Bunlar genellikle bukkal mukoza ve damakta dağılım gösteren ağrısız, eritematöz papüller, aftlar veya ülserlerdir (Ünür 2003).

### **2.2.6. Rekürrent Aftöz Stomatitin Klinik Değerlendirilmesi ve Prognozu**

Aftöz stomatitin etiyolojisi tam olarak bilinmediği için tedavide antimikrobiyal ajanlar, antienflamatuvarlar, immün modülatörler ve anestezipler kullanılmaktadır. RAS tedavisinin esas amacı ağrıyı gidermek, aftların iyileşme süresini kısaltmak ve normal oral işlevi yeniden sağlamaktır. İkincil amaçlar ise tekrarlamaların sıklığını, şiddetini azaltmak ve remisyonun devamını sağlamaktır. RAS birçok topikal ve sistemik ilaç ile başarıyla tedavi edilebilir.

#### **➤ Ağız Hijyeninin Korunması**

Ağız hijyeninin korunması iki açıdan önemlidir. Birincisi, lokal sepsis ve sekonder enfeksiyon olması durumunda aftların şiddetlendiği ve daha ağrılı olduğu kesindir. İkinci faktör, lokal sepsisin stimulan etkisi ile otoimmün sürecin artması olasılığıdır. Ağrılı aftlar varken standart ağız hijyenini korumak zor olabilir. Hastalar en hafif bir travmada bile güç durumda kalabilirler, diş fırçalamada isteksiz olabilirler (Tanyeri 2000).

#### **➤ Kaplayıcı Ajanların Kullanımı**

Aft yüzeyini kaplamada ve sekonder enfeksiyon ile mekanik irritasyona karşı koruyucu bir bariyer oluşturmada kullanılan çok sayıda pasta ve jel vardır. Bu maddeleri dil ve dudaklarda tutmak zordur. Çünkü sürekli hareket bunları yerlerinden kaldırır. Bununla birlikte dezavantajlarına rağmen semptomları kontrol etmede yararlıdır. Topikal 5-

aminosalisilik asit (2 hafta, günde 3 kere % 5'lik) mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, prostaglandin sentezini azalttığı düşünüldüğünden aftlarda önemli bir azalma sağlayacağı bildirilmiştir (Coller 1992).

#### ➤ **Antiseptiklerin Kullanımı**

Ağız gargaraları ve pastil olarak formüle edilmiş ve sekonder enfeksiyonu geçici olarak önlemede pek çok antiseptik madde vardır. Klorhexidine ve tetrasiklin RAS'da etkili olduğunu ve tetrasiklinin ülserasyonu azalttığını ama rekürrense bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir (Graylowski 1978, Burges1990). Cromolyn, RAS tedavisinde iyi sonuçları almak için kullanılmıştır. Damla veya pastil olarak (günde 4 kere 20 mgr.) kullanılır ve tekrar etme zamanı arasındaki mesafeyi artırır. Cromolyn; mast hücre stabilizatörü ve mast hücrelerinden histamin ve lökotirin salınımını inhibe eder. RAS üzerindeki kesin rolü bilinmemektedir. Kolşisin ( 2 ay süreyle 0,5mg günde 3 kere), major aftöz stomatitlerin kontrolünde son derece güvenilir, hastalar tarafından RAS'da subjektif ağrı skorlarını azalttığını bildirilmiştir. Kas ve periferik sinir sisteminde fonksiyonel bozukluklar görülmesi yan etkilerindedir (Katz 1994). Oral kortikosteroidler topikal ilaçlara yanıt vermeyen ağır majör RAS vakaları için kullanılmalıdır (Fontes 2002).

#### ➤ **Topikal Antibiyotiklerin Kullanımı**

Sekonder enfeksiyonların sebep olduğu semptomların hafifletilmesinde kullanılan daha etkili bir yöntem ise topikal antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının dezavantajları vardır. Aşırı duyarlılık reaksiyonu riski ve çok önemli olan dirençli organizma gelişimine olanak sağlamaktadır. Kemoterapötik ilaç kullanan hastalarda RAS'lar daha derin olmaktadır. Metrotrexate, 5-fluorouracil, doxorubicin, bleomycine gibi ajanların RAS'ların meydana gelişlerinde önemli rol oynadığı klinik çalışmalarda görülmüştür. Kemoterapötik ilaçlar ve kombinasyonlarının kullanımı arttığı zaman stomatitlerin sıklığı ve şiddeti de buna paralel olarak artmaktadır (Tanyeri 2000).

### ➤ **Topikal Steroidlerin Kullanılması**

Topikal steroidler (hidrokortizon hemisüksinat, triamkinolon asetonit, flusinonit, betametazon valerat, betametazon 17 benzoat, flumetizon pivolat, beklometazon dipropionat) RAS'ın esas tedavisini oluşturmaktadır. Lezyon büyük ve ulaşılabilir ise dekzametazon içeren topikal merhem veya jel kullanılması şikayetlerde gerileme sağlar. Lezyonlar çok yaygınsa, zor erişiliyorsa veya çok sayıdaysa steroidli gargara işe yarayabilir. Dekadron (dekzametazon) eliksiri 0.5 mg/5 ml bu amaçla kullanılabilir. Topikal anestetikli (benzokain %20) diş macunları önerilebilir. Topikal bir antiülser ilaç olan amleksanoks macunu iyileşme zamanını kısaltır ayrıca az da olsa topikal anestetik etkisi vardır. TAS tedavisinde topikal azelastin, alfa interferon, aminosalisilik asit ve Prostaglandin E2 gibi immün modülatör ilaçların kullanımının etkili olabileceği öne sürülmüştür (Porter 2000, Scully 2003, Eisen 2001, Barrons 2001). Ayrıca RAS tedavisinde ampirik olarak sistemik çinko sülfat desteği önerilmektedir (Orbak 2003).

Steroid kullanımına bağlı olarak hastanın cevabı kişiden kişiye farklıdır. Steroid alımıyla rahatlayan hastalar olduğu gibi hiçbir fayda görmeyenler de mevcuttur. Steroidlerin 2 etki yolu vardır:

- a) Generalize antiinflamatuvar etkisi her devredeki ülserasyonun ilerlemesini yavaşlatır ve rahatsızlık hissini kaldırır.
- b) T lenfositlere spesifik blokaj etki yapmasıdır. Duyarlanmış lenfosit konsantrasyonu ülserasyondan önce ve ülserasyonun erken dönemlerinde olduğu için ilaç maksimum etki gösterir. Bu nedenle hasta hangi preparatı kullanırsa kullansın maksimum fayda için ülserasyonun en erken belirtilerine dikkat edilmesi gerekir.

Hidrokortizon ya da triamsinolon kullanımıyla enfeksiyonlar şiddetlemez ancak betametazon-17-valerat kullanımını takiben kandidial enfeksiyonlarda anlamlı bir artış vardır. Bu durumda antifungal tedaviye başlanmalıdır. RAS tedavisinde triamciline

asetonid % 0,1-0,2 ile prednisone 20 mg tablet verilmeli ve 5 gün boyunca devam edilmelidir. Triamcilonone (% 0,1 orabase ile karıştırılmış) ve fluocinide ülserlerin çıkma zamanları arasındaki mesafeyi artırır. Herhangi bir adrenal baskı not edilmemiştir (Porter 1991).

Sistemik steroidler, ülserleri hemen 1 hafta içinde iyileştirir ama rekürrensini etkilemez. Sistemik yan etkilerinden dolayı kullanımından kaçınılmalıdır. Genelde inatçı, major aftöz ülserler için tercih edilir. Ciddi bir enfeksiyon atağını önlemek için 4 gün boyunca 40mg daha sonraki 3 gün ise 30 mg prednisone kürü verilebilir. Bu tedavi, uzun süreli adrenal baskı olmaksızın atakları olgunlaştırmadan iyileştirmede etkilidir. Bu tedavi ile birkaç haftadan birkaç aya kadar iyileşme sağlanabilir. Yaşam için tehlike arz eden oral ülserasyon vakaları oldukça azdır ve bu nedenle uzun süreli sistemik steroidler uygun bir tedavi şekli olarak nadiren düşünülür. Sistemik steroid tedavisinin kontrendike olduğu hastalıklar şunlardır; peptik ülser, diabetik mellitus, hipertansiyon, tbc ve psikosomatik durumlar (Tanyeri 2000).

Levamisole, RAS'ların tedavisinde kullanılmış olmasına rağmen her zaman etkili değildir ve ilaç birçok yan etkiden dolayı artık kullanılmamaktadır. Son yıllarda tedavide düşük dozlarda  $\alpha$ - interferon ve kolşisin kullanılmaktadır. Ayrıca uygulanan ilaçlara ilaveten, sucralfate süspansiyonunun gargara şeklinde verilmesi faydalıdır (Ünür 2003).

#### ➤ **Topikal Anesteziklerin Kullanımı**

Lokal anestezik pastiller hastanın ağrılarını kısa süre için azaltmada kullanılabilir. Düşük dozda lokal anestezinin bir antiseptik veya lokal olarak aktif olan bir antibiyotik ile kombine edildiği preparatlar mevcuttur. Hastalara topikal anestezikli (benzokain %20) diş macunları önerilebilir (Kılıç 2005).Daha çok boğaz ağrıları için kullanılan preparatların minör aftlara bağlı sıkıntıların giderilmesinde kullanıldığı fakat alanın sınırlı olduğu görülmüştür (Tanyeri 2000).

Tablo2.5. Rekürrent aftöz stomatite eşlik eden patolojiler, Ünür 2003

Travma (örn. protez tahrişi)
Enfeksiyon (örn. herpes simplex enfeksiyonu-çok ender)
Dermatolojik hastalıklar (örn. Liken planus)
Kan hastalıkları (örn. Siklik nötropeni)
İlaç kullanımına bağlı bozukluklar (örn. eritema multiforme)
GIS hastalıkları (örn. çöliak hastalığı)
İmmünolojik bozukluklar (örn. Alerji-ender)
Ürolojik bozukluklar (örn. Üremi- ender)
Beslenme yetersizliği (örn. folat eksikliği)
Psikolojik bozukluklar (örn. kişinin kendine zarar vermesi)
İdiopatik bozukluklar (örn, aftöz stomatittis-RAS)

## 2.3. Tükürük

### 2.3.1. Tükürük Hakkında Genel Bilgi

Tükürük; ağız içindeki birleşik sıvının genel adıdır. Bu sıvı değişik bezlerin salgılarını, gıda artıklarını, mikroorganizmaları ve oral epitel artıklarını içerir. Üç çift major salgı bezine (parotis, submandibular, sublingual) ilaveten çok sayıda minör tükürük bezi (dudak, yanak, damak molar ve retromolar bölge ile tonsiller bölgesindeki pek çok minör bez) tarafından salgılanmaktadır. Bu kadar çok bezden salgılanan tükürüğün içeriği protein ve elektrolitlere bağlı olarak değişir. Salgılarına göre de seröz, müköz ve karışık salgı olarak adlandırılan salgılarını yaparlar. Seröz salgı akıcıdır, elektrolit ve enzim ( $\alpha$ -amilaz, lizozim) içerir. Müköz salgı ise viskoz ve immün proteinler içerir. Parotis bezi sadece seröz salgı yapar. Günlük tükürük üretiminin %25'ini parotis bezi üretir. Submandibular bez seromüköz salgı yapar. Günlük tükürük üretiminin %70'ini submandibular bez üretir. Sublingual bez temelde müköz

salgı yapar ve günlük tükürük üretiminin %5'ini üretir. Bukkal bezler ise sadece müköz salgı yapar. Dakikada 0,3- 0,5 ml uyarılmamış, 1- 3 ml uyarılmış tükürük salgılanır. Parotis bezi uyarılmış tükürüğün %50'sini uyarılmamış tükürüğün %20'sini salgılar. Tükürük pH'sı 6,5-7,4 arasındadır (Dodds 2004).

Değişik tükürük bezlerinin salgıları ağıza değişik bölgelerden salgılanır. Örneğin parotis salgısı molar bölgeden, lingual bez salgısı alt ön gurup dişlerin lingual yüze bakan kısmından salgılanır. Her bezin salgısı farklı olduğuna göre her bölgeye etkide farklı olacaktır; ancak, kapiller kuvvetlerin etkisi, difüzyon, dil, dudak ve yanak kaslarının etkisiyle tükürük hem karışır hem de her bölgeye yayılır. Ancak ortak temel özellik olarak tükürük 1–10 mikron kalınlığında yüzeyleri örter ve bir seferde ağızda 0,5 ml'den fazla bulunmaz (Dodds 2004).

### 2.3.2. Tükürüğün İçeriği

#### İnorganik Yapısı:

İnorganik kısmı oluşturan moleküller elektrolit haldedirler ve temel elektrolitlerin ortalama değerleri Thylstrup ve Fejerskov'a göre şu şekildedir:

Tablo2.6. Tükürüğün inorganik kısmını oluşturan moleküller (Thylstrup 1986)

Elektrolit	Parotis salgısı		Submand. salgısı		Karışık tükürük	
	Ortalama	Sınırlar	ortalama	sınırlar	Ortalama	sınırlar
Potasyum	37,0	30- 80	17	10- 17	20	15- 25
Sodyum	2,5	05,- 0,6	10	10- 53	6	1- 26
Klorit	33,0	17- 40	25	10- 42	14	0- 28
Fosfat	8,0	4- 20	6	0,2- 7,5	5	2- 10
Bikarbonat	1,0	0,5- 5,0	4	3- 25	1	6- 70
Kalsiyum	1,3	0,5- 2,1	2,1	0,7- 3,8	1,5	1- 2
Magnezyum	0,1	0,07-0,5	0,07	0,05-0,5	0,1	0,05-0,6



Bunların dışında alınan gıdalara ilaçlara ve çevreye bağılı olarak eser miktarlarda da olsa tükürük yapısında birçok elektrolit bulunabilir (Thylstrup 1986).

### **Organik Yapısı:**

Tükürük; kimyasal içerik olarak organik kısım, elektrolitler ve sudan oluşan bir bileşiktir, organik kısmını oluşturan proteinler %0,1-%0,2 oranında bulunurlar. Ayrıca tükürükte eser miktarlarda lipit ve serbest karbonhidratlar vardır (Thylstrup 1986).

### **Tükürüğün Fonksiyonları**

- Tükürük lokmanın ıslatılması ağız mukozasının kurumasının önlenmesi, nişastanın amilaz fermentiyle parçalanmasının başlaması birtakım maddelerin tükürük yoluyla atılması ve yıkama ile mekanik temizlik gibi fizyolojik fonksiyonları içerir.
- Tampon sistemi olarak görev görür. Bu özelliğini bikarbonat ve fosfat tampon elektrolitlerinden almaktadır.
- Kalsiyum, fosfat ve flor gibi elektrolitleriyle remineralizasyonda görev alır
- Yine içerdiği elektrolitler ile enzim aktivasyonunda rol oynar
- Savunma sistemi ile ilgili fonksiyonları vardır

## **2.4. NİTRİK OKSİT**

### **2.4.1. Nitrik Oksidin Tarihçesi ve Oluşumu**

Nitrik oksit (NO), normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesinde etkili küçük molekül ağırlıklı transmitter bir maddedir.1610 yılında Belçikalı bilim adamı Jan Baptise van Helmont tarafından laboratuarda sentezlenmiş fakat 1987'ye kadar NO'nun endotel hücreleri tarafından üretildiğinin farkına varılmamıştır (Palmer 1987,Ignarro 1987).

Memelilerde nitrik oksidin varlığı ilk kez 1916 yılında gösterilmiş, 1985'te aktive olmuş makrofajların NO saldığı bulunmuştur. Sonrasında NO sentezi için L-argininin öncü aminoasit olduğu ve NO sentezinin inhibisyonu için L-arginin bazlı analoglarının kullanılabileceğı gösterilmiştir. Endotel kaynaklı vazodilatör faktörün NO olduğu belirlendikten sonra, bu molekülün beyin ve daha birçok hücre ve organ sistemlerinde üretilerek fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda etkili olduğu ileri sürülmüştür (Davies 1995).

Nitrik oksit, uzun süreli davranış ve bellekten sorumlu beyin bölgelerinde görülür. Bundan dolayı bu yeni transmitter sistem şimdiye kadar anlaşılmayan davranış ve bellek fonksiyonlarını açıklamaya yardım edebilir. NO, presinaptik terminalde oluşumu ve post-sinaptik nöronlar üzerindeki etki mekanizmaları bakımından diğer küçük molekülü transmitterlerden farklıdır. Diğer transmitterler gibi, presinaptik terminaldeki veziküllerde önce sentezlenip depo edilmez. Fakat NO, gerek duyulduğunda sentezlenir ve veziküllerden serbestleşmek yerine, birkaç saniye içinde presinaptik terminallerden dışarı difüze olur (Guyton 1996).

Nitrik oksit, L-argininden sitrulin oluşumu sırasında, L-argininin guanidin nitrojen grubunun hidroksilasyonu ile oluşan ara üründür. Bu reaksiyon bir dizi nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından katalize edilir. Nitrik oksit sentaz enzimleri, yapısal nitrik oksit sentaz (cNOS) ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yapısal NOS vasküler endotelde, nöronlarda ve plateletlerde bulunur (Sarela 1996) Nöronlarda bulunan, nöral nitrik oksit sentaz (nNOS), endotel hücrelerinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) adını alır.

İndüklenebilir NOS kardiyomiyositler; hepatositler, nöronlar, mikroglial hücreler, nötrofiller, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde bulunur. Yapısal NOS tarafından yapılan nitrik oksit, hücreler arası ve hücre içi haberleşmede rol oynar. Yapısal NOS enzimleri,

ortamdaki kalsiyum konsantrasyonlarının artışından etkilenirken iNOS etkilenmez (Lincoln 1997).

Nitrik oksit, suda ve yağda çözünebilen, solüsyon içinde yarılanma ömrü 30 saniye olan, nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) ve nitrata ( $\text{NO}_3^-$ ) okside olabilen renksiz ve stabil bir gazdır. Tiol grupları ile reaksiyona girerek gerektiği zamanlarda kullanılmak üzere depolanır. Arterlerde, venlerden daha fazla NO üretilebilir (Davies 1995).

Yapılan deneysel çalışmalarda NO'nun besin alımı, öğün sayısı ve süresi gibi beslenme davranışları üzerinde olumlu etkileri olduğunda gösterilmiştir. Genetik obesite dışında sağlıklı kemirgenlerde, uzun süre nitrik oksit sentezi inhibe edildiğinde anoreksiya gelişmiştir (Janero 2001).

Nitrik oksidin cildin istirahat kan akımının devamını sağladığı ve lokal ısı ve ultraviyole B ışınlarına karşı ciltteki vazodilatasyon yanıtından da sorumlu olduğu gösterilmiştir (Goldsmith 1996).

Yara iyileşmesinde de NO önemlidir. *In vitro* koşullarda makrofajlarda NO sentezi uzun süre devam eder. Travmadan hemen sonra yanık yarasında da iNOS düzeyi yükselmektedir (Schaffer1997). Artmış nitrik oksit aktivitesi ile ilişkili olan bazı hastalıklar şunlardır: septik şok, diabetes mellitus, ülseratif kolit, gastroözofageal reflü (Sarela 1996).

#### **2.4.2. Enflamatuvar Ağız Mukozası Hastalıklarında Nitrik Oksidin Rolü**

Rekürrent aftöz stomatit, herhangi bir sistemik problem olmaksızın sıklıkla tekrar eden aftlarla karakterizedir. Lokal travma, stres, hormonal değişiklikler, mikrobiyal ajanlar, yiyecekler ve immünite bu hastalığın etiyolojik faktörlerindedir (Odom 2000, Lewkowicz 2003) Rekürrent aftöz ülserli hastalarda da tükürükte artmış nitrit seviyesi bulunmuştur. Normal ağız mukozasının fizyolojisinde tükürükteki NO'nun rolü hala bilinmemektedir (Ohashi 1999).

Düşük konsantrasyonlarda NO ağız mukozasını korur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada bukkal mukoza ülserasyonuna karşı bir vakada non-steroidal anti- enflamatuvar ilaç

kullanılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta NOS aktivitesinin azalmış olduğu bulunmuştur (Slomiany 2001). Bu durum gastrik mukozada da meydana gelir ve ağız mukozasında olduğu gibi NO'nun koruyucu etkisi burada da söz konusudur (Slomiany1998).

Nitrik oksit, fizyolojik ve patofizyolojik olaylarda vazoregülasyon ve hücrel toksisiteyi gösteren biyoregülatör bir moleküldür. Normal fizyolojik koşullarda cNOS ile sentezlenen NO, hem gastrointestinal sistemde hem de diğer sistemlerde homeostazın sürdürülmesi ve savunma sisteminin güçlendirilmesi için önemlidir. Damarlarda yeterli miktarda NO sentezlenemezse vazodilatasyon azalmakta, antioksidan vitamin düzeyleri düşmekte, ateroskleroz ve vaskülopatiler gelişmektedir. Her türlü akut olayda (travma, stres, akut enflamasyon gibi) salınan iNOS hem doku koruyucu hem de zarar verici bir etki gösterebilir. Genel olarak değerlendirildiğinde iNOS selektif olarak inhibe edilerek bazal düzeyde NO salınımı sağlanabilirse aşırı üretimin zararlı etkilerine karşı korunma sağlanabilir. Yani bütün amaç, bazal düzeydeki salınımı olumsuz etkilemeden, sadece aşırı salınımın kontrol altına alınması ve artan miktarın etkisiz hale getirilmesi olmalıdır (Kuyumcu 2004).

#### **2.4.3. Enflamasyon ve Sepsiste Nitrik Oksidin Rolü**

Nitrik oksidin akut ve kronik enflamasyon, sistemik enflamatuvar yanıt ve sepsiste rol oynadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Nitrik oksit vazodilatasyonu artırır, ödem oluşturur ve hassas sinir uçlarını etkiler. Tüm bu etkiler enflamatuvar yanıtın önemli göstergelerindedir. Glukokortikoid ve NOS inhibitörleri ile yapılan tedaviler enflamasyonun şiddetinin azaltılmasında etkili olmaktadır. Bakteriye endotoksinler iNOS'u uyarır ve kardiyomyositlerde, endokardiyumda ve düz kas hücrelerinde NO sentezini artırarak venlerde kan hücrelerinde ve kardiyak fonksiyonların bozulmasına (sepsise bağlı dilate kardiyomyopati) yol açar. Hayvan modelinde yapılan bir çalışmada, NOS aktivitesinin engellenmesi, uygulamanın dozuna bağlı olarak farklı sonuçlar vermiştir. Bir NOS inhibitörü olan L-nitro

monometil arginin 30mg/kg dozunda uygulandığında endotoksik şok engellenirken, 300 mg/kg düzeyindeki uygulama, bulguları şiddetlenmiştir (Davies 1995).

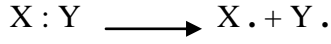
Biyolojik sistemlerde üretilen yüksek konsantrasyonlarda ki NO'nun zararlı etkileri üç mekanizma ile gerçekleşir. Bunlardan ilki, NO'nun oksijene benzer şekilde hücre içine geçerek, paylaşılmamış elektronu bulunan bir molekül olduğu için hücre içinde proteinlerin yapısında bulunan demir gibi geçiş metallerine bağlanması ve ortama serbest demir salınmasına neden olmasıdır. İkincisi, otooksidasyon ile N-nitroso bileşiklerini oluşturarak DNA'ya zarar veren N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oluşturmasıdır. Son olarak da nitrik oksit, oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek DNA, proteinler ve hücre membranı lipidlerini okside ederek peroksinitrit oluşturmasıdır (Tamir 1996). Makrofajlarda NO sentezlenmesi, bakteriyel infeksiyonlara ilk yanıtıdır. Sepsis gibi patolojik durumlarda mitokondride oksijen kullanımı ve DNA sentezinin değiştiği bilinmektedir (Lai 1996, Taylor 1998).

## **2.5. Serbest Radikaller**

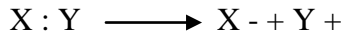
Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (Hasanoğlu 1994, Özenirler 1994, Engin 2000, Engin 2003, Yardım 2004, Engin 2005, Yardım 2006).

Serbest radikaller için birçok tanım yapılmasına rağmen otoritelerin üzerinde birleştiği tanım; bir serbest radikalın moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olduğu şeklindedir (Akkuş 1995). Atomlardaki elektronlar yörünge olarak bilinen boşluklarda hareket ederler. Her yörüngede birbirine zıt yönde hareket eden en fazla iki elektron bulunur. Bir serbest radikal 3 yolla meydana gelir: (Halliwell 2001)

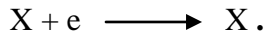
1. Kovalent bağ taşıyan normal bir molekülün hemolitik yıkımı sonucu oluşurlar (Bölünme sonrası her bir parçada ortak elektronlardan biri kalır).



2. Normal bir molekülden tek bir elektronun kaybı ya da bir molekülün heterolitik olarak bölünmesi ile oluşurlar. Heterolitik bölünmede kovalent bağı oluşturan her iki elektron, atomlardan birisinde kalır.



3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşurlar.



Serbest radikaller, pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Biyolojik sistemlerde en fazla elektron transferi ile oluşurlar (Akkuş 1995).

Her ne kadar serbest radikal reaksiyonları, bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (Halliwell 1992). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmalarına neden olurlar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen partikülleri (ROP); süperoksit anyonu ( $2O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ), nitrik oksit (NO), peroksil radikali ( $ROO\cdot$ ), ve radikal olmayan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli nedenlerinden birini oluştururlar (Babior 2000) En reaktif ve toksik etkili radikal hidroksil ( $OH\cdot$ ) radikaldir (Emerk 2002).

### **2.5.1. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Tanımı:**

Atomlarda elektronlar orbital adı verilen uzaysal bölgede çiftler halinde bulunurlar. Atomlar arasında etkileşim ile bağlar meydana gelmekte ve moleküler yapı oluşmaktadır. Serbest radikal, atomik ya da moleküler yapılarda çiftlenmemiş tek elektron bölümlerine verilen isimdir. Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküllere

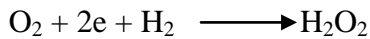
"oksidan moleküller" veya "reaktif oksijen partikülleri (ROP)"da denilmektedir (Halliwell 1991).

### 2.5.2. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Sınıflandırılması

Organizmada pek çok türde ROP oluşabilir (Tablo 2.7). Ancak en sık olarak lipid yapılarında oluşur. Doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıkarsa lipid radikali meydana gelir. Oluşan lipid radikali oksijen ile reaksiyona girer ve lipid peroksit radikalini oluşturur. Lipid peroksit radikali diğer lipidlerle zincir reaksiyonu başlatır ve lipid hidroperoksitler oluşur. Ortamda bulunan demir ve bakır iyonları lipid peroksidasyonunu hızlandırır (Kour 1991).

Hidrojen peroksit radikali, oksijen iki elektron alarak peroksit molekülünü oluşturur. Peroksit molekülü iki hidrojen atomu ile birleşecek olursa hidrojen peroksit molekülü oluşmaktadır.  $H_2O_2$ , membranlardan kolaylıkla geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır. Fakat çiftlenmemiş elektrona sahip olmadığından radikal olarak adlandırılmaz. Bu nedenle "ROP", süperoksit gibi radikaller, ayrıca hidrojen peroksit gibi radikal olmayanlar için ortak olarak kullanılan bir terimdir (McCord 1993).

Bir radikal olmadığı halde  $H_2O_2$ 'nin serbest radikal biyokimyasında önemi büyüktür. Çünkü süperoksit ile reaksiyona girerek en aktif ve organizmaya zararlı reaktif oksijen partikülü olan hidroksil radikali ve oksijen oluşturmak üzere kolayca yıkılabilir.



Oksijen molekülü, orbitalinde çiftlenmemiş elektron taşıyorsa süperoksit radikali olarak adlandırılır. Superoksit radikali, hem çevresel etkenler hem de organizmadaki enzimatik ve nonenzimatik reaksiyonlarda en çok ve en kolay oluşan oksijen radikalidir. Diğer ROP grubunda ise normal oksijenden çok daha hızlı bir biyolojik molekül olan "singlet oksijen" bulunmaktadır. Singlet oksijen molekülü yapısında iki adet çiftlenmemiş elektron

taşır. Singlet oksijen h¼cre membranındaki poliansat¼re yağ asidleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (Halliwell 1991).

Tablo 2.7. Reaktif oksijen partik¼lleri (Halliwell 1991)

<b>1 - Radikaller:</b>
S¼peroksit radikal ( $O_2^-$ )
Hidroksil radikal ( $OH^-$ )
Alkoksil radikal ( $LO^-$ )
Peroksil radikal ( $LOO^-$ )
<b>2 - Radikal olmayanlar:</b>
Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
Lipid hidroperoksit ( $LOOH$ )
Hipoklorik asit ( $HOCl$ )
<b>3 - Singlet oksijen</b>



### 2.5.3. Reaktif Oksijen Partiküllerinin Kaynakları:

Mitokondrilerdeki oksijenli solunumda olduğu gibi birçok anabolik ve katabolik işlemler sırasındaki reaksiyonlarda moleküler düzeyde elektron kaçışları olur ve bu sırada ROP'lar oluşur (Carroll 1987).

Tablo 2.8. Reaktif oksijen partiküllerinin kaynakları (Carroll 1987)

<b>I - Normal biyolojik işlemler</b> <b>1</b> - Oksijenli solunum <b>2</b> - Katabolik ve anabolik işlemler
<b>II - Oksidatif stres yapıcı durumlar</b> <b>1</b> – İskemi, hemoraji, travma, radyoaktivite, intoksikasyon <b>2</b> - Ksenobiotik maddelerin etkisi a-) İnhale edilenler b-) Alışkanlık yapan maddeler c-) İlaçlar <b>3</b> - Oksidan enzimler a-) Ksantin oksidaz b-) İndolamin dioksigenaz c-) Triptofan dioksigenaz d-) Galaktoz oksidaz e-) Siklooksigenaz f-) Lipooksigenaz g-) Monoamino oksidaz <b>4</b> - Stres ile artan katekolaminlerin oksidasyonu <b>5</b> - Fagositik inflamasyon hücrelerinden salgılanma (nötrofil, monosit, makrofaj, eosinofil, endotelial hücreler) <b>6</b> - Uzun süreli metabolik hastalıklar <b>7</b> - Diğer nedenler: Sıcak şoku, güneş ışını, sigara
<b>III - Yaşlanma süreci</b>

İskemi, hemoraji, travma ve radyoaktivite gibi durumlarda mitokondrilerdeki aerobik oksidatif fosforilasyon dengesi etkilenir ve elektron taşıma sisteminden elektron kaçakları daha fazla olur ve ROP düzeyi artar. İnfeksiyöz olaylarda başta Staphylococcus aureus gibi patojenler ayrıca lökotrienler, prostaglandinler gibi mediyatör maddeler nötrofil, eosinofil ve makrofajları aktive ederler, membrana bağlı nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimi yoluyla ROP salgılanmasına yol açarlar (Henderson 1994, Natanson 1994).

Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyal savunma mekanizması myeloperoksidaz enzimidir. Süperoksit radikalinin dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyal ajan olan hipoklorik asidi oluşturur. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan ROP'lar kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar (Çavdar 1997).

Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. Oksidanlar belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa söz konusu oksidan moleküller organizmanın yapı elemanları olan protein, lipid, karbohidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (Halliwell 1991).

Tablo 2.9. Artmış reaktif oksijen partiküllerinin zararları (Halliwell 1991)

-Hücre organelleri ve membranındaki lipid ve protein yapısını bozarlar.
-Hücre içi yararlı enzimleri etkisizleştirirler.
-DNA'yı tahrip ederler.
-Mitokondrilerdeki aerobik solunumu bozarlar.
-Elastaz, proteaz, fosfolipaz, lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantinoksidaz, indolamin dioksigenaz, triptofan dioksigenaz, galaktoz oksidaz gibi litik enzimleri aktive ederler.
-Hücrenin potasyum kaybını arttırırlar.
-Trombosit agregasyonunu arttırırlar.
-Dokulara fagosit toplanmasını kolaylaştırırlar.
-Hücre dışındaki kollagen doku komponentlerini, savunma enzimlerini ve transmitterleri yıkarlar.

## 2.6. Oksidatif Stres

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. 'Oksidatif stres' olarak adlandırılan bu durum özetle: serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliği göstermekte olup, sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (Serafini 2004).

## 2.7. Lipid Peroksidasyon

Serbest radikaller hücresel yapıları etkileyerek hücre hasarına yol açmaktadır. Memeli hücre membranları peroksidatif hasara karşı duyarlı olan büyük miktarda doymamış yağ asidi içermektedir. Bu yağ asitlerinin peroksidasyonu hücresel hasarın en önemli nedenlerinden biridir. Yağ asitlerinin peroksidasyonu zincir tepkimeleri şeklinde sürmektedir. Yağ asidi ile birleşen radikal, bir dizi tepkimeyi başlatmaktadır. İlk olarak, yağ asidi radikallerinin oksijenle birleşmesi sonucunda lipid peroksit radikali meydana gelir. Bir diğer yağ asidi yan

zincirleri ile tepkimeye giren lipid peroksid radikalleri, hidroperoksitleri oluşturmaktadır. Metal iyonlarının katkısı ile bazı enzimatik tepkimelere katılan bu peroksid ürünlerinden etan, penta, MDA gibi yıkım ürünlerinin yanı sıra kemiluminesans ve fluoresans veren bileşikler elde edilmektedir. Lipid peoksidasyonu ve kükürt içeren proteinlerin oksidasyonu sonucu membran geçirgenliği ve kırılabilirliğinin artması ile membran enzimlerinin aktivitesi azalmaktadır. Herhangi bir nedenle oluşan serbest radikaller ve özellikle MDA, hücre çekirdeğinde başlıca DNA ile tepkimeye girmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz değişimleri veya DNA zincirinin kopması sonucu kromozomal yapıda değişiklikler oluşturarak sitotoksositeye neden olmaktadır. Serbest radikallerin hücredeki bu etkileri sonucu pek çok hastalığın oluşabileceği düşünülmektedir. Hastalıkların primer nedeni olabilen serbest radikal hasarı, komplikasyonların artmasına yol açmakta veya diğer etkenlerle oluşan hücre hasarını artırmaktadır (Emerk 2002).

Lipid radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir. Bunlar arasında en çok bilinen ürün aldehid grubundan malondialdehiddir. Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden hidrojenin uzaklaştırılmasıyla başlar. Lipid peroksidasyonu serbest radikal zincir reaksiyonu için iyi bir örnektir (doymamış yağ asitlerinin hücre membranlarında ve lipoproteinlerdeki oksidasyonu). Bu reaksiyonun özellikle aterosklerozun gelişiminde çok önemli olduğu araştırmacıların tezleri arasında bulunmaktadır. Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijenin tamamlanmamış redüksiyonu, sigara içimi, radyasyon gibi çeşitli faktörler oksidatif strese neden olabilirler (Kuyvenhoven 1999).

## **2.8. Anti-oksidanlar**

Reaktif oksijen partiküllerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta bazı savunma mekanizmaları geliştirilmiştir. Bunlar 'antioksidan savunma sistemleri' olarak bilinirler. Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılar olup, oluşan oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre

dışı savunma ile etkisiz hale getirilirler. Hücre dışı savunma, albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin, ürik asit gibi çeşitli molekülleri içermektedir. Hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon- S-transferaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, katalaz (Cat) ve sitokrom oksidazdır. Bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler ise bu enzimlerin fonksiyonları için gereklidir (Halliwell 1995).

Tüm antioksidanlar etkilerini başlıca 3 farklı şekilde gerçekleştirmektedir:

- Toplayıcı (Scavenging) Etki: Enzimler oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler.



- Bastırıcı (Quencher) Etki: Vitaminler ve flavanoidler gibi bileşikler, oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirebilmektedirler.



-Onarıcı (Repair) Etki: Oksidanların oluşturduğu hasarı onaran antioksidanlar bulunmaktadır. Ağır metaller, hemoglobin, seruplazmin, E vitamini oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engellemektedir (Emerk 2002).

Antioksidan moleküller doğal antioksidanlar ve ilaçlar olmak üzere 2 gruba ayrılır:

### 1)Doğal Antioksidanlar

#### A) Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

-Superoksit Dismutaz

-Katalaz

-Glutatyon Peroksidaz

#### B)Enzimatik Olmayan Antioksidan Savunma Sistemi

-Metal iyonlarının etkisizleştirilmesini sağlayan antioksidanlar

-*In vivo* sentezlenebilen düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar

-Diyetle alınan düşük moleküler ağırlıklı antioksidanlar

-Karotenoidler ve fenolik yapılar

## 2) İlaçlar

-Rekombinan h-SOD

-21-Aminosteroidler

-Sitokinler

-Mannitol

-Trimetazidin

-Ebselen

-Demir şelatörleri

-Ksantin oksidaz inhibitörleri

-Barbitüratlar

-H2 reseptör blokerleri

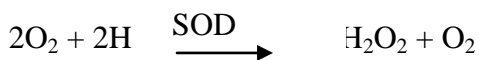
-İndapamid

### 2.8.1. Enzimatik Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksijenin hidrojen perokside dismutasyonunu SOD, hidrojen peroksidin dismutasyonunu ise katalaz katalizlemektedir.

#### 2.8.1.1. Süperoksit Dismutaz :

Mc Cort ve Fridovich tarafından ilk olarak 1968 yılında tanımlanan SOD enzimi superoksidin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Hücresel fragmanlardaki enzim hücrede birkaç değişik kompartmanda bulunur ve süperoksit seviyesini kontrol etmede önemli rol oynar (Beckman 1973, Stryer 1988, Marklund 1990, Halliwell 1994).



Dokularda superoksidin kimyasal etkisi serbest radikal zincir reaksiyonları tarafından kuvvetlendirilir. Enzimin fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri superoksit radikallerinin zararlı etkilerinden koruyup lipid peroksidasyonu engellemektir. Bu reaksiyon spontan olarak oluşabilir. Ancak SOD enzimi sayesinde hızı 4000 kat daha hızlı gerçekleşir. (Niwa 1990). Yüksek oksijen kullanımı olan dokularda SOD aktivitesi fazladır (Beckman 1973).

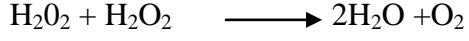
Oksijeni metabolize eden bütün hücrelerde bulunan SOD, süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir. Bugüne kadar 4 farklı şekli bulunmuştur. Sitozölü ile mitokondri membranları aralığında bulunan ve molekül kütlesi 31.2kDa olan enzim, her bir dimerik protein için birer molekül bakır ve çinko içermektedir. Çinkonun stabiliteyi sağladığı ve bakırın ise aktiviteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çinko tersinmez, bakır ise tersinir olarak yapıdan ayrılmaktadır. Bu enzimin önemli örneği sıgır ve insan eritrositlerinde bulunan eritrokupreindir. Sıçan karaciğerinde primer olarak sitoplazmik yerleşimli olduğu gösterilen CuZn-SOD, mitokondri ve peroksizomlarda ise eser miktarlarda bulunmaktadır. Lizozomlarda saptanan CuZn-SOD ise sitoplazmadan geçmektedir. Diğer iki SOD tipi her bir molekülü başına iki adet manganez içermektedir. Bu enzimlerden biri mitokondri matriksinde (75kDa), diğeri ise E coli gibi bakterilerin sitozolünde (40kDa) bulunmaktadır. CuZn-SOD siyanür ile inhibe olmakta, Mn-SOD ise inhibe olmamaktadır. Demir içeren ve E. coli periplazmik aralığında bulunan IV. tip SOD (40kDa), yapısal olarak Mn-SOD ile büyük benzerlik göstermektedir. (Emerk 2002)

#### **2.8.1.2. Katalaz:**

Yapısal olarak bir hemoprotein olan katalazın molekül kitlesinin 248 kDa olduğu ve kovalent olmayan bağ ile bağlı protoporfirin IX Fe (hem) grubu içerdiği ortaya konmuştur. Kan, kemik iliği, müköz membranlar, karaciğer ve böbrekte yüksek miktarlarda bulunmaktadır. Düşük hızlarda hidrojen peroksidin olduğu durumlarda veya ortamda yüksek

miktarda elektron alıcısı bulunduğunda peroksidatif, hidrojen peroksid oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle hidrojen peroksidi suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırmaktadır. (Emerk 2002)

katalaz



Yapılan literatür incelemesi sonucunda, BH'li ve RAS'lı hastalardan oluşan araştırma grubu ile sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan kan ve tükürük örnekleri alınarak; NO, SOD, CAT, MDA aktivitelerinin iki hastalığın etiopatogenezinde diagnostik bir kriter olup olmadığını araştırıldı.



### 3. MATERYAL VE METOT

#### 3.1. Araştırma ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı ve Konya Başkent Araştırma ve Uygulama Hastanesi Dermatoloji Kliniği ile birlikte yürütüldü. Araştırma grubunu oluşturan Behçet hastalığı şikayeti olan 11'i erkek (% 50 ), 11'i kadın (% 50) toplam 22 hasta ve RAS şikayeti olan 9'u erkek (%38 ), 15'ü kadın (%62) 24 hasta ile kontrol grubunu oluşturan herhangi bir rahatsızlığı olmayan 17'si erkek (% 63) 10'u kadın (%37) 27 gönüllü birey çalışmaya dahil edildi. Araştırma grubunda Behçet hastalarının yaş ortalaması 38,6 yıl, RAS'lı hastaların yaş ortalamaları 30,2 yıl iken, kontrol grubunu oluşturan bireylerin yaş ortalaması 33,4 yıl olarak hesaplandı. (Tablo -4.1.) Bu çalışmadaki BH olan bireylerin, 14'ü (%63.63) aktif dönemde bulunmaktaydı. Bu hastaların 9'u erkek, 5'i kadındı.

Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma konusunda bilgilendirilip, sözlü ve yazılı onayları alındı. Ayrıca çalışma için S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu'ndan da onay alındı. Yılda en az 4-5 kere ağızda kendiliğinden aftöz stomatit çıkan ve RAS'ın dışında herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan bireyler RAS grubunu oluştururken, Behçet hastalığı dışında herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan hastalar ise Behçet hastalıklı grubu oluşturdu. Kontrol grubunu oluşturan bireylerin ise herhangi bir sistemik problemi yoktu. Bu 3 grupta da, son 1 ay içerisinde herhangi bir sebepten dolayı ilaç kullanmayan bireyler çalışmaya dahil edildiler. RAS grubunu oluşturan hastaların hepsi Konya Başkent Araştırma ve Uygulama Hastanesine gönderilerek Behçet hastalığı taramasından geçirildi. Yapılan tarama sonucu 1 hastaya Behçet hastalığı teşhisi konulduğu öğrenildi. Araştırma grubundaki bireylerin ayrıntılı klinik muayeneleri yapıldı (Ek 9.1.). Araştırma ve kontrol gruplarındaki bireylerin intra oral muayeneleri yapıldı. Herhangi bir infeksiyon bulgusu veya patoloji yoktu. RAS'lı grupta

yapılan intraoral muayenede; 4 hastada major aft, 2 hastada herpetiform aft ve 18 hastada ise minör aft vardı. Dilde 5, yanak mukozasında 8, üst dudak vestibül bölgede 2, ısırma hattında 3, alt dudak vestibül bölgede 6 olmak üzere aftlar lokalizeydi. Üç hastanın malokluzyonu olduğu ve ısırmaya bağlı olarak meydana gelen travma sonucunda aftların oluştuğu ve 1 hastada da baharatlı yiyecekler yediği zaman aftların ortaya çıktığı öğrenildi.

Tüm bireylerden 5 ml venöz kan örneği sabah 9:00-10:00 saatleri arasında alındı. Alınan kan örnekleri 1 ml etilendiamin tetraasetikasit (EDTA) içeren tüplere konulduktan sonra 15 dakika 500xg'de santrifuj edildi. Serum ayrılıp, -80°C'de biyokimyasal analizi yapılincaya kadar saklandı. Tükürük örnekleri alınmadan önce bakteri kontaminasyonunu azaltmak için hastaların ağızları %10'luk povidon iyot ile çalkalattırıldı. 2ml tükürük steril bir kap içinde toplandı. Dinlenme halindeki tükürük örnekleri alındıktan sonra örnekler 4000xg'de 10 dakika +4°C'de santrifuj edildi ve -40°C'de saklandı. Hem tükürük hem de kan örnekleri aynı seansta alındı. Biyokimyasal analizi Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde yapıldı.

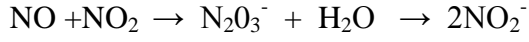
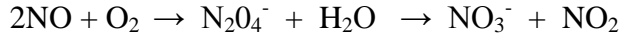
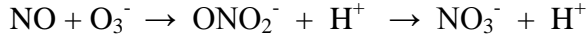
### **3.2. Biyokimyasal Parametrelerin İncelenmesi**

Biyokimyasal parametrelerin analiz işlemlerinde kullanılan kimyasal çözücüler (kloroform, metanol) kromatografik saflıkta olup degasör işleminden geçirilmiş ve çözelti hazırlama ve seyreltme işlemleri Ultra saf su (milli-Q) ile yapılmıştır.

Spektrofotometrik analizler için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Araştırma Merkezinde bulunan 'µ Quant, Bio-Tek Instruments, INC' marka cihazdan faydalanılmıştır.

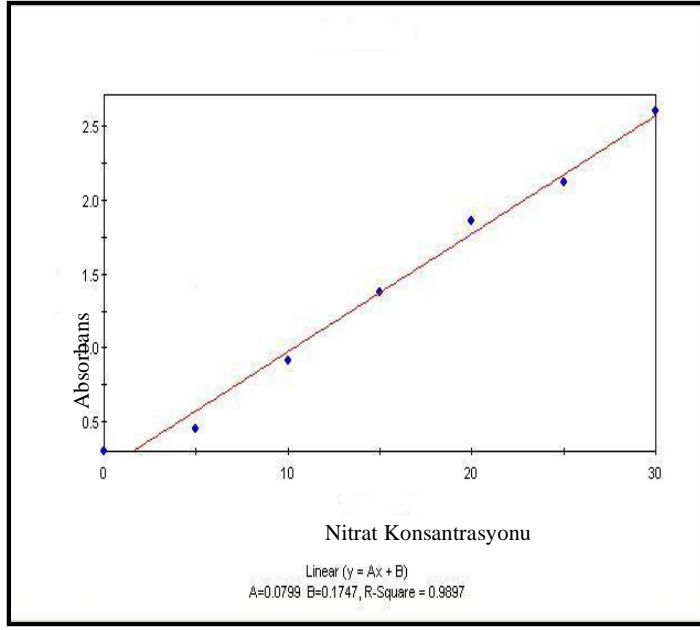
#### **3.2.1. Nitrat/ Nitrit Tayini**

Bir serbest radikal olan nitrik oksit, oksijenli ortamda stabil değildir ve spontan olarak moleküler oksijen ile reaksiyona girerek çeşitli nitrojen ürünlerine dönüşmektedir (Grisham 1996).

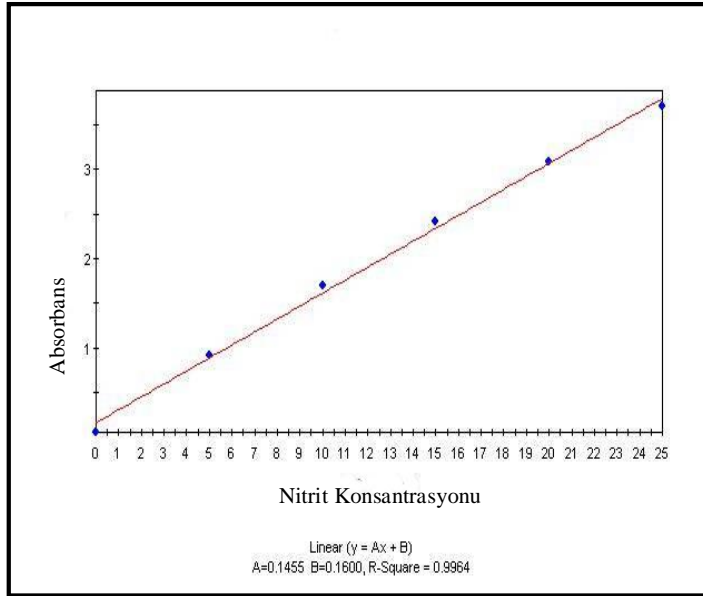


Bu oluşan ürünlerden en kararlı olanlarının  $\text{NO}_2^-$  (nitrit) ve  $\text{NO}_3^-$  (nitrat) olduğu gösterilmiştir ve bunların toplamı NO verir. Tükürükte ve serumda nitrat/nitrit konsantrasyonlarını tayin etmek için Griess metodu kullanıldı (Cayman Chemical Nitrit/Nitrat assay Kit, 780001).  $\text{NO}_3^-$ , Aspergillus nitrat redüktaz enzimi yardımı ile  $\text{NO}_2^-$  haline dönüştürüldü ve bunu takiben  $\text{NO}_2^-$ 'nin tayini Griess reaksiyonu ile spektrofotometrik olarak gerçekleştirildi. Bu metotta  $\text{NO}_2^-$  sulfanilik asit ile diazonyum tuzu verir ve N-(naftil)etilendiamin ile 550 nm de absorbansı olan koyu mor renkli azo bileşiğine dönüşür, numunede bulunan  $\text{NO}_2^-$ 'nin konsantrasyonu absorbansın fotometrik ölçümüne dayanır.

**Nitrat/ nitrit stok standart çözeltileri:** 0,9 mL tampon ve 0,1 mL nitrit/ nitrat standardı ilave edilerek 200  $\mu\text{M}$ 'lık stok standart çözeltileri elde edildi. Bu standartlar kullanılarak hem tükürük hem de kan numunesi için kalibrasyon eğrileri çizildi (Şekil 3.1 ve 3.2).



Şekil 3.1. Nitrat kalibrasyon grafiği ve eğri denklemleri



Şekil 3.2. Nitrit kalibrasyon grafiği ve eğri denklemleri

### **Toplam nitrat+ nitrit ölçümü için ;**

- Platelerdeki haznelere önce 200µL su veya tampon çözelti ile yıkandı ve daha sonra 80 µL numune her numune ve standartların üzerine 10 µL enzim co factor karışımı 10 µL nitrat redüktaz ilave edildi.
- Plate'in üzeri kapatılarak oda sıcaklığında inkübe olması için 1 saat beklendi.
- 50 µL Griess reaktifi(I) ve hemen 50 µL Griess reaktifi(2) pipetlendi
- 10 dakika renk oluşumu için beklendi ve 540 veya 550 nm de absorbanları okundu.

### **Nitrit ölçümü için ;**

- Plate haznelere önce 200µL su veya tampon çözelti daha sonra 100 µL numune
- 50 µL Griess reaktifi(I) ve hemen 50 µL Griess reaktifi(2) numune ve standartların üzerine ilave edildi
- 10 dakika renk oluşumu için beklendi ve 540 veya 550 nm de absorbanları okundu.

Nitrat veya nitrit konsantrasyonları, numune absorbanlarının standart kalibrasyon grafiğinden ve eğri denkleminde faydalanarak hesaplandı. Nitrat standart eğrisi, toplam nitrat+nitrit konsantrasyonu için kullanılırken, nitrit standart eğrisi, yalnız nitrit konsantrasyonunun hesaplanması için kullanıldı.

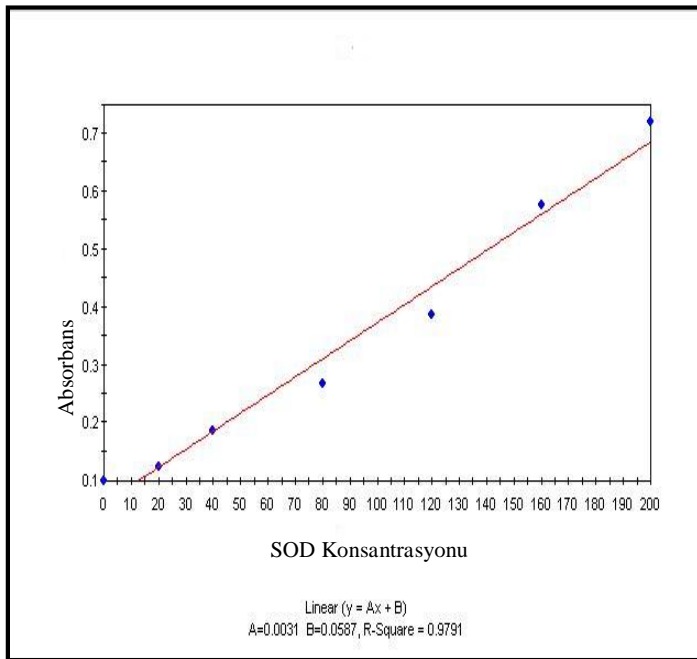
### **3.2.2. Süperoksit Dismutaz (SOD) Tayini**

Süperoksit Dismutaz, süperoksit anyonun dismutasyonunu moleküler oksijen ve hidrojen peroksit katalizleyen metalloenzimlerdir ve böylece hücrel antioksidatif savunma mekanizmasının çok önemli bir kısmını oluştururlar.



Süperoksit radikallerinin tayini için, ksantin oksidaz ve hpyoksantin den oluşan tetrazolyum tuzu kullanıldı (Cayman Chemical Süperoksit Dismutaz Assay Kit 706002).

- SOD stok standart çözelti hazırlanması: 20 µL SOD standardı ile 1,98 mL tampon ilave edilerek stok standart çözeltisi elde edildi.
- SOD standart hazneleri: 200 µL seyreltilmiş radikal dedektör ve 10 µL stok standart çözeltisinden SOD standart haznelere konuldu.
- Numune Hazneleri: 200 µL seyreltilmiş radikal dedektör ve 10 µL numune haznelere ilave edildi ve reaksiyon 20 µL xanthin oksidazın eklenmesiyle başladı .
- Paletin üzeri kapatılarak oda sıcaklığında inkübe olması için 20 dakika karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. 450 nm de absorbansları okunarak kalibrasyon eğrisinin lineer regresyon eşitliğinden SOD, U/mL olarak hesaplandı.

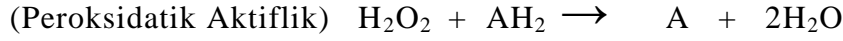


Şekil 3.3. SOD kalibrasyon grafiği ve eğri denklemleri

### 3.2.3. Katalaz Tayini

Katalaz, aerobik hücrelerde bulunan antioksidant bir enzimdir. Katalaz, hidrojen peroksidin ( $H_2O_2$ ) detoksifikasyonunda yer alır ve bu enzim iki  $H_2O_2$  molekülünü moleküler oksijen ve iki su molekülüne dönüştürür (katalitik aktiflik). CAT, aynı

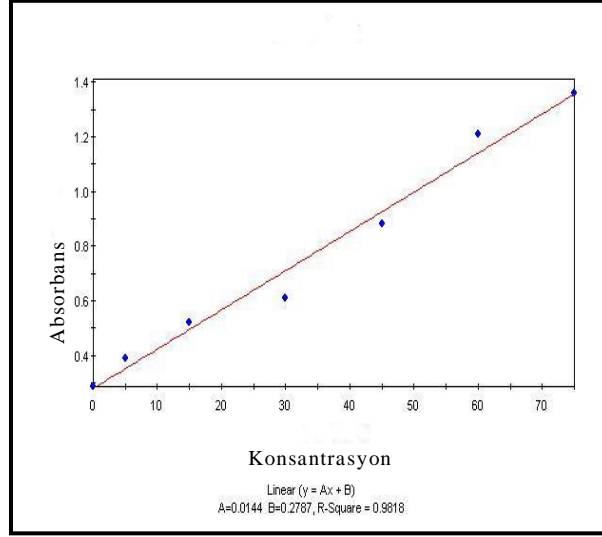
zamanda düşük molekül ağırlıklı alkollerin elektron vermeleri ile peroksidatik aktiflik gösterir. Alifatik alkoller CAT için spesifik substrat vazifesini yaparken peroksidatik aktiflikteki diğer enzimler bu substratlar için kullanılmaz.



Tükrükte ve serumda enzim aktifliğinin tayini için CAT'ın peroksidatik fonksiyonu kullanıldı (Cayman Chemical Catalase Assay Kit, 707002) ve bu metod,  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'ın optimum konsantrasyonunun varlığında metanollu enzimin reaksiyonuna dayanır. Oluşan formaldehit, kromojen olarak 4-amino-3-hidrazin-5-merkapt-1,2,4-triazole (purpald) spektrofotometrik olarak ölçülür. Purpald, renksizken aldehitlerle mor renkli bisiklik heterosiklik bileşiğini oluşturur (Johanson 1998, Wheeler 1990). Tayin, biyolojik sıvılarda CAT aktifliğini ölçmede kullanılabilir.

- **Formaldehid Standardının Hazırlanması:** 10  $\mu\text{L}$  formaldehid standardı 9.99mL tamponla seyreltilerek 4.25 mM'lık stok çözelti elde edildi.
- **Formaldehid Standart Hazneleri:** 100  $\mu\text{L}$  tampon, 30  $\mu\text{L}$  metanol ve 20  $\mu\text{L}$  standart, paletdeki standartlar için ayrılan haznelere ilave edildi.
- **Numune Hazneleri:** 100  $\mu\text{L}$  tampon, 30  $\mu\text{L}$  metanol ve 20  $\mu\text{L}$  numune haznelere eklendi. 20  $\mu\text{L}$   $\text{H}_2\text{O}_2$  eklenmesiyle reaksiyon başladı ve paletin üzeri kapatılarak 20 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 30  $\mu\text{L}$  KOH ve 30  $\mu\text{L}$  purpald (kromojen) ilave edilip tekrar üzeri kapatılarak 10 dakika daha karıştırıcıda beklendi. Daha sonra her hazneye 10  $\mu\text{L}$  potasyum periodat pipetlenerek 5 dakika daha karıştırıldı. 540 nm de absorbans değerleri okunarak formaldehid ( $\mu\text{M}$ ) konsantrasyonu, formaldehid standart eğrisinden

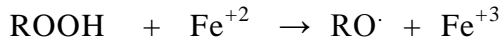
hesaplandı. Katalaz aktivliği, 25°C de 1 dakikada 1.0 nmol formaldehid oluşumu ile tanımlandığı için nmol/dak/mL olarak hesaplandı.



Şekil 3.4 Formaldehid kalibrasyon grafiği ve eğri denklemi

### 3.2.4. Lipid Hidroksiperoksit (LPO) Tayini:

Bu çalışmada (LPO), hidroperoksitlerin demir iyonları ile redoks reaksiyonundan faydalanarak ölçüldü (Cayman Chemical Lipid Hydroperoxide Assay Kit 705002). Hidroperoksitler, oldukça kararsız ve demir (II) iyonları ile demir(III) vermek üzere kolayca reaksiyona girerler. Oluşan demir(III) iyonları kromojen olarak tiyosiyanat kullanılarak tayin edildi.



$\lambda_{\text{max}}$ : 500 nm

$\epsilon$ : 16,667M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>



- **Standart çözeltilerinin Hazırlanması:** 24 temiz test tüpü alınır ve A-H şeklinde etiketlenir. Lipit hidroksiperoksit satandardı (HP) tüplere 0-100 µL olacak şekilde ve kloroform-metanol karışımı (950-850 µL) eklendi. Final HP konsantrasyonu 0-5,0 nmol olmuştur.
- Her numuneye 500 µL kloroform eklendi.
- 450 µL kloroform-metanol karışımı numune test tüplerine ilave edildi.
- FTS Reaktif I ( 0.2 M HCl de 4,5 mM FeSO<sub>4</sub>) ve FTS Reaktif II ( metanolde % 3 NH<sub>4</sub>SCN) karışımıyla kromojen hazırlandı. Hazırlanan kromojenden 50 µL her tüpe ilave edildi ve vorteks de karıştırıldı. Tüplerin üzeri polipropilen kapakla kapatılarak oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi.
- 500 nm dalga boyu kullanarak numune ve standartların absorbanları okunarak hidroksiperoksidaz konsantrasyonları hesaplandı.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Araştırma ve kontrol gruplarının serumlarında ve tükürüklerinde incelenen nitrit, nitrat, katalaz, lipidperoksidaz, süperoksit dismutazın dağılım farklılıkları one way anova analizi ile değerlendirilmiştir. Aralarında fark bulunan gruplar arasındaki değişkenlerin ikili grup karşılaştırmalarında ise Tukey testi kullanılmıştır. Anlamlılık limiti 0,05 olarak kabul edilmiştir (p<0,05).

#### 4. BULGULAR

Hasta grupları ve kontrol grubu, yaş ortalaması ve cinsiyet açısından benzer dağılım göstermekteydi ( $p>0.05$ , Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunda bireylerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

	N	Cinsiyet		Yaş
		Kadın	Erkek	
<b>Behçet Grubu</b>	22	11 (%50)	11 (%50)	38.6± 6.6
<b>RAS Grubu</b>	24	15 (%62)	9 (%38)	30.2± 8.7
<b>Kontrol Grubu</b>	27	10 (%37)	17 (%63)	33.4± 10.0
<b>Toplam</b>	73	30 (%41)	43(%59)	34.5± 8.4

Tablo 4.2: Aktif ve inaktif Behçet hastalarının klinik bulguları

<u>Hasta</u>	<u>Cinsiyet/ Yaş</u>	<u>Hastalığın Süresi</u>	<u>Oral Stomatit</u>	<u>Genital Ülser</u>	<u>Göz lezyonu</u>	<u>Deri lezyonu</u>	<u>Paterji</u>	<u>Diğer Bulgular</u>
1*	E / 52	3 yıl	+	+	-	-	+	A/A, BA
2	E / 50	21 yıl	+	-	-	YT	-	-
3	K / 20	3 yıl	+	+	-	AN	-	-
4	E / 42	1 yıl	+	+	-	AN	-	-
5*	E / 35	10 yıl	+	+	-	-	+	A/A
6*	E / 46	6 yıl	+	+	-	EN	+	A/A
7*	K / 36	20 yıl	+	+	+	EN, AN	+	A/A
8*	K / 51	16 yıl	+	-	-	EN, AN	+	A/A,BA
9	K / 41	6 yıl	+	-	-	-	+	-
10*	E / 47	15 gün	+	-	+	-	+	A/A,BA
11	K / 20	1 yıl	+	-	+	-	-	A/A,BA
12*	E / 55	16 yıl	+	+	-	EN,AN	+	A/A,BA
13*	E / 28	1 ay	+	+	+	AN	+	-
14*	K / 20	3 yıl	+	+	-	EN	+	A/A
15*	K / 55	4 yıl	+	+	+	EN	+	BA
16	K / 32	1 yıl	+	+	-	AN	-	A/A,BA
17	K / 32	1 yıl	+	+	-	AN	-	A/A
18*	E / 35	15 yıl	+	+	-	EN,AN	+	-
19*	E / 40	20 gün	+	+	-	AN	+	-
20	K / 35	3 yıl	+	+	+	-	-	A/A
21*	K / 41	1,5 yıl	+	+	-	-	+	A/A,BA
22*	E / 35	1 yıl	+	-	-	AN	+	BA

\*Aktif BH'li hastalar

E: Erkek K: Kadın

EN: Eritema Nodosum

AN: Akneiform Nodüller

A/A: Artralji/ Artritis

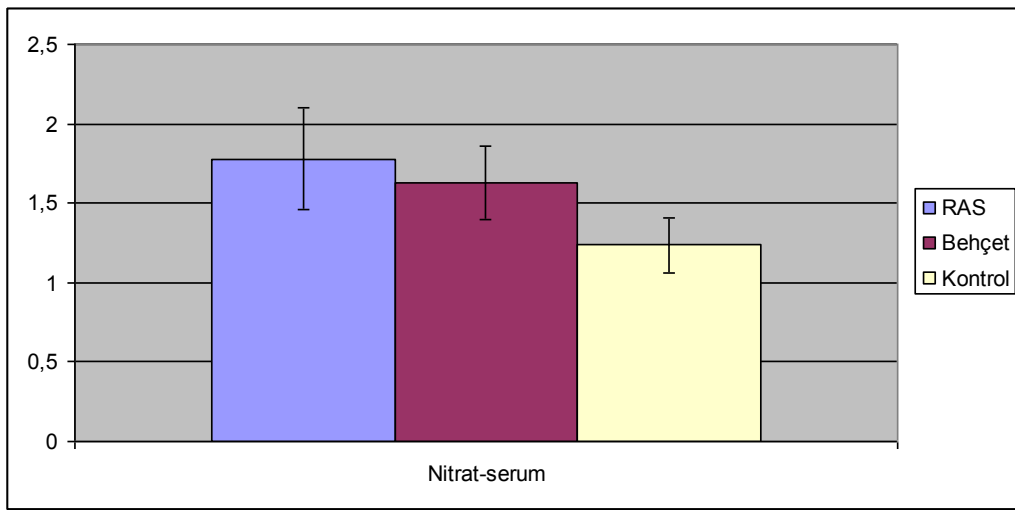
BA: Baş Ağrısı

YT: Yüzeysel Tromboflebit

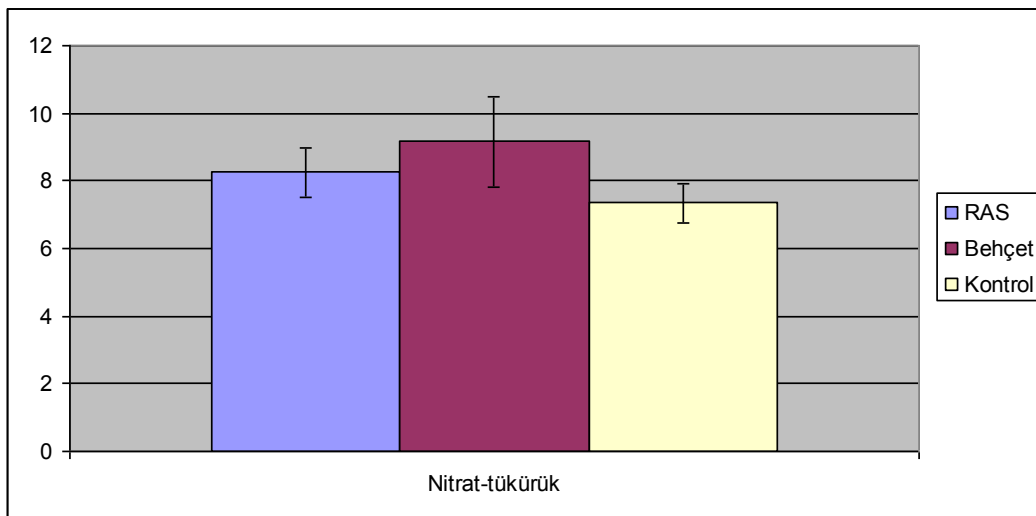
Çalışmaya katılan Behçet hastalarının, hastalık süreleri 15 gün-21 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların hepsinin oral aftöz stomatiti varken, 16 hastanın genital ülseri, 5 hastanın göz lezyonları, 13 hastanında deri lezyonları vardı. Paterji testi 15 hastada pozitif. 8 hastada baş ağrısı şikayeti varken, 13 hastada ise artralji/ artritis şikayeti mevcuttu. Behçet hastalarının 14'ü aktif, 8'i de inaktif dönemdeydi.

Hasta grupları ve kontrol grubunda serum ve tükürükte nitrat ve nitrit seviyesi değerlendirildiğinde, BH'li grupla RAS'lı grup arasında anlamlı bir fark yokken, kontrol grubu ile aralarında anlamlı derecede fark görülmüştür ( $p=0.01$ , Grafik 4.1. , Grafik 4.2. , Grafik 4.3. , Grafik 4.4.). Aktif dönemdeki BH'li hastalarda nitrat ve nitrit seviyeleri inaktif dönemdeki hastalara göre hem serum hem de tükürüklerinde daha fazla bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Ayrıca serum ve tükürükte gruplar arası bir korelasyon gözlenmektedir.

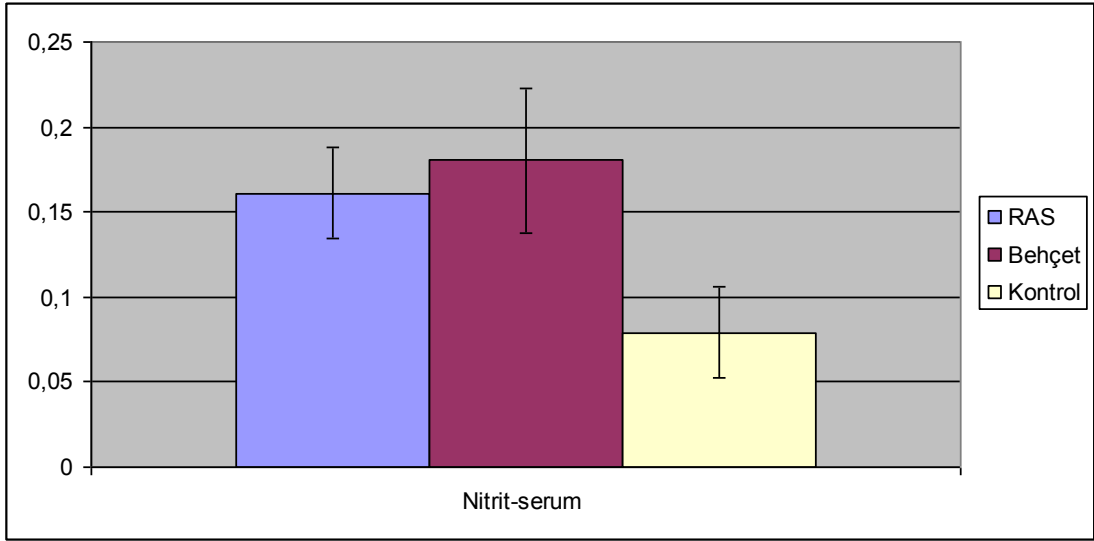
Grafik 4.1. Serum-nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı



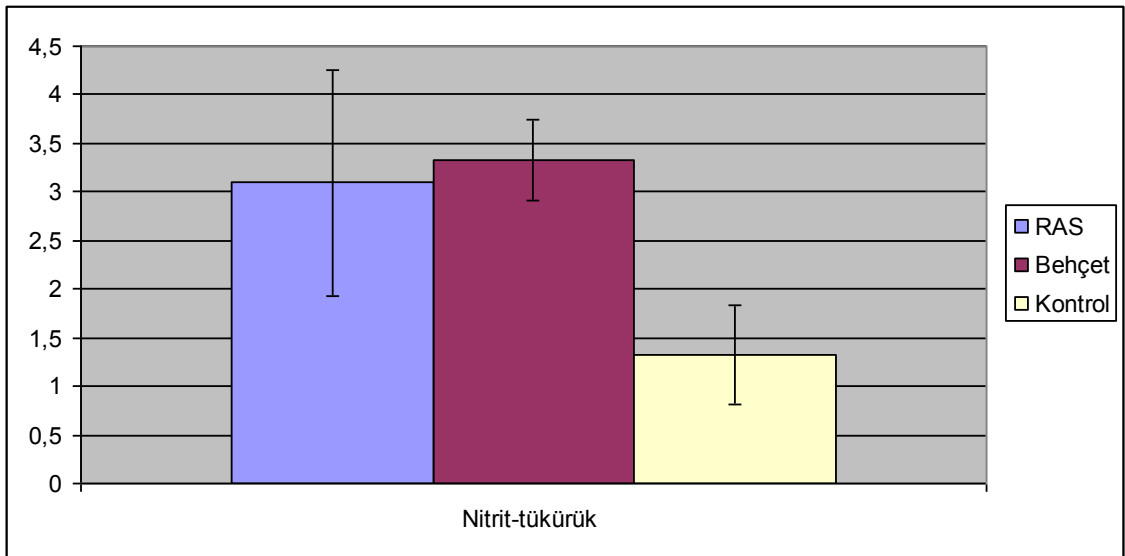
Grafik 4.2. Tükürük-nitrat düzeyinin gruplara göre dağılımı



Grafik 4.3. Serum-nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı

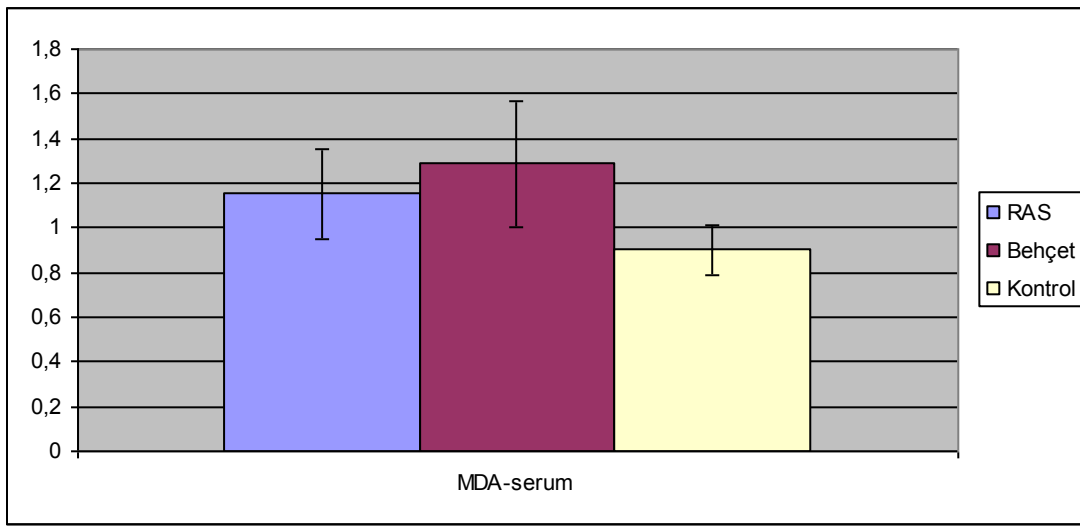


Grafik 4.4. Tükürük-nitrit düzeyinin gruplara göre dağılımı

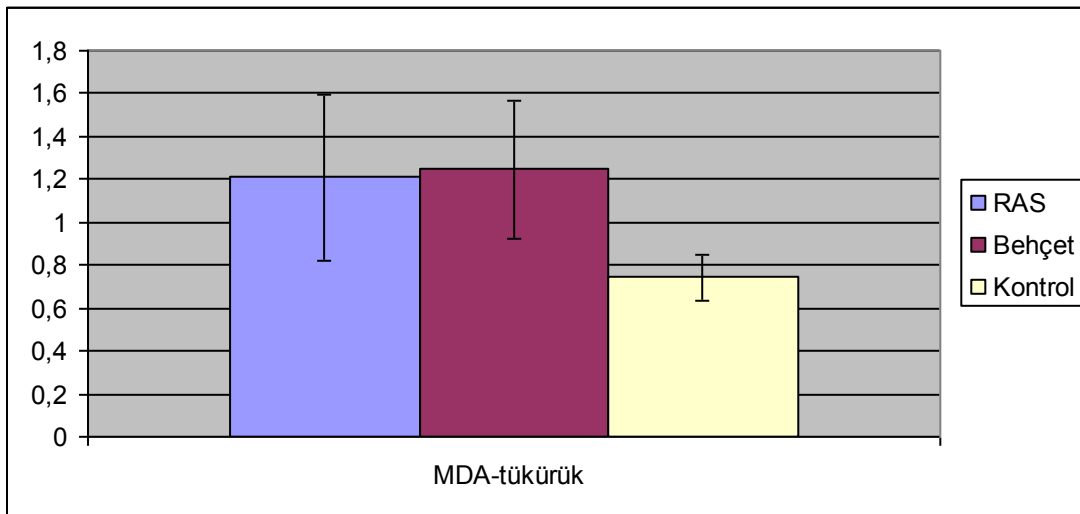


Hasta gruplar ve kontrol grubu MDA seviyesi açısından değerlendirildiğinde BH'li gruptaki MDA seviyesi en yüksek bulunmuştur. BH'li grupla RAS'lı grup arasında hem serumda hem de tükürükte fark anlamlı değilken, kontrol grubu ile arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p=0,00$  Grafik 4.5., Grafik 4.6.). Aktif dönemdeki BH'li grup ile inaktif dönemdeki hastaların serum ve tükürük örnekleri arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Grafik 4.5. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin serumlarındaki MDA değerleri

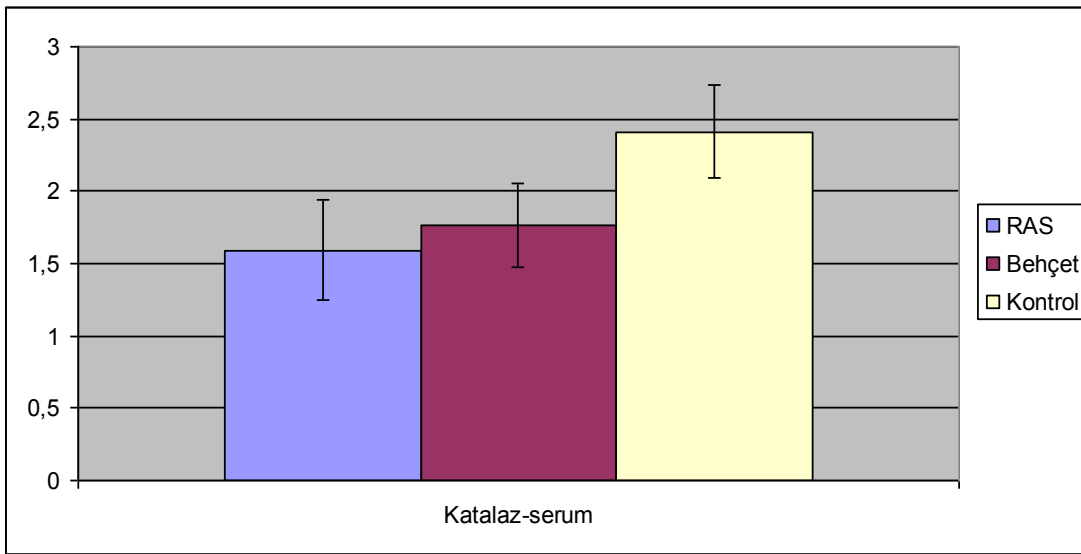


Grafik 4.6. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tükürüklerindeki MDA değerleri

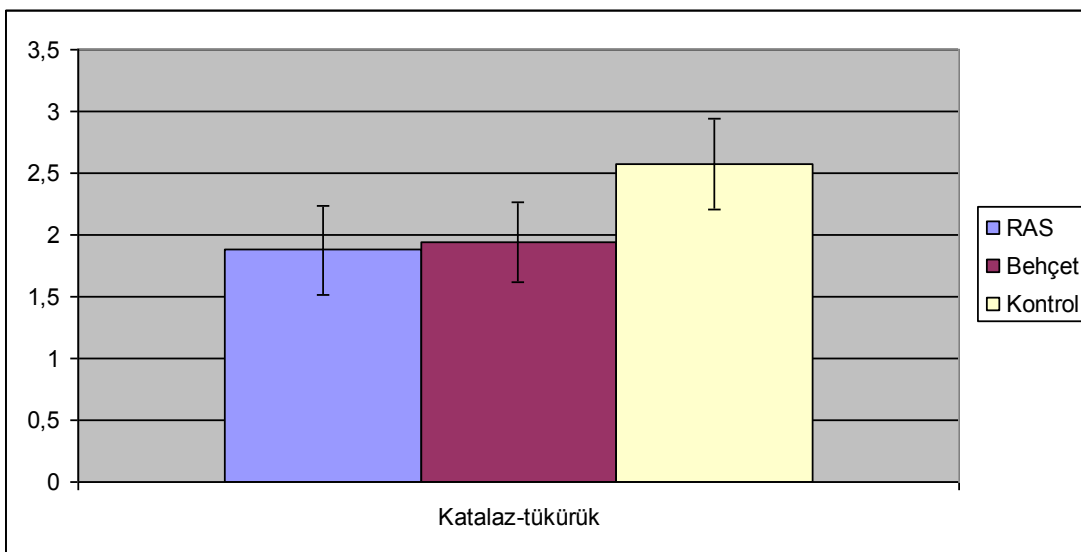


Kontrol grubunun hem serumunda hem de tükürüğünde katalaz aktivitesi BH'li ve RAS'lı gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.03$ ). RAS'lı grup ile BH'li grup arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$  Grafik 4.7., Grafik 4.8.). Aktif dönemdeki BH'li grup ile inaktif dönemdeki hastaların serum ve tükürük örnekleri arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Grafik 4.7. Serumda katalaz seviyesinin gruplara göre dağılımı

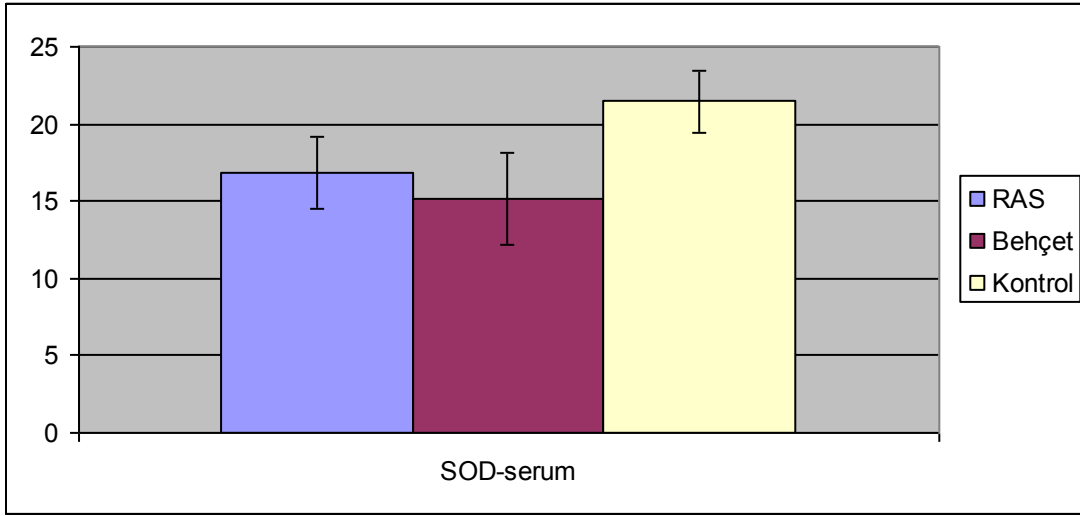


Grafik 4.8. Tükürükte katalaz seviyesinin gruplara göre dağılımı

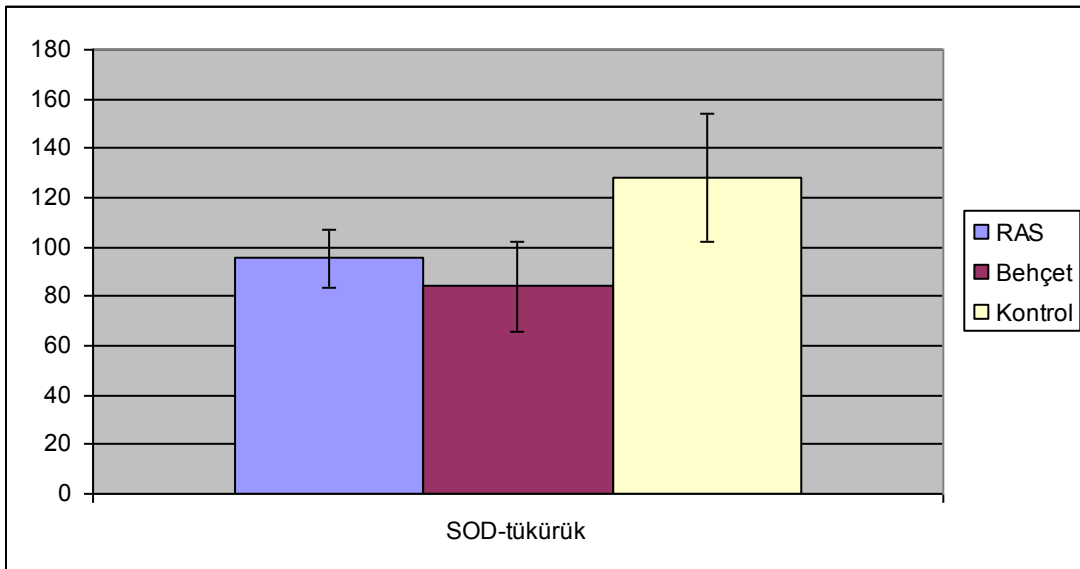


Kontrol grubunun hem serumunda hem de tükürüğünde SOD aktivitesi BH'li ve RAS'lı gruplara göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0.01$ ). RAS'lı grup ile BH'li grup arasında anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$  Grafik 4.9., Grafik 4.10.). Aktif BH'li grupla, inaktif BH'li grubun serumları ve tükürükleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Grafik 4.9. Serumda süperoksit dismutaz seviyesinin gruplara göre dağılımı



Grafik 4.10. Serumda süperoksit dismutaz seviyesinin gruplara göre dağılımı





## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Behçet hastalığı (BH) ilk kez 1937'de Prof Dr Hulusi Behçet tarafından tanımlanmıştır. Klasik belirti üçlüsü olan tekrar eden üveit, oral ve genital ülserler gibi belirtilerin yanı sıra, kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum ve merkezi sinir sistemleri ile eklem tutulumları da görülebilmektedir (Behçet 1937).

Behçet hastalığı, etiyolojisi henüz bilinmeyen, primer vaskülit sınıfına dahil edilen, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (Lehner 1979).

Behçet hastalığı, daha çok Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik gruplarda izlenir ve genellikle 20-35 yaşları arasında başlar. Türkiye ve İran'da BH olguları erkeklerde daha fazla görülürken, Japonya ve Kore'de ise kadınlarda daha fazla görülmektedir. En yüksek hastalık insidansının Türkiye'de olduğu bilinmektedir. Literatürde, BH'nin Türkiye'de ki prevalansının 110-420/100.000 (Çakır 2004), Japonya'da ki prevalansın 13-20/100.000, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ise prevalansın 1-2/100,000 olduğu tahmin edilmektedir (Sakane 2000, Goker 2002).

Behçet hastalığında erkek/kadın oranı hemen hemen eşittir, ancak çok az da olsa erkeklerde daha çok görülmekle birlikte, erkeklerde hastalığın seyri daha ağırdır. Hastalık, sıklıkla 20'li ve 30'lu yaşlarda ortaya çıkar. Puberte öncesi ve 50 yaş sonrasında başlaması nadirdir. Hastalığın genç yaşta başlaması ve erkeklerde görülmesi kötü prognozun habercisi olabilir (Yazıcı 1984). Orem ve ark (1997), Behçet hastaları ile ilgili yapmış oldukları bir çalışmada yaş aralığının 18-45 olduğunu ve hastaların %60'ını erkeklerin oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, Coşkun ve ark'nın (2004), Behçet hastaları üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada da, 40 behçet hastasının 23'ünün erkek hastalardan oluştuğunu (%57,5) ve yaş ortalamasının da 33,2 yıl olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, Behçet hastalarının yaş aralığı 20-52 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması  $38.6 \pm 6.6$  yıldı. Hastaların 11'i (%50) kadın ve 11'i (%50) erkekti (Tablo 4.1.) ve

cinsiyet açısından kadın/erkek oranı eşittir. Erkek hastaların 1'i genç hastaydı ve bu hastanın BH erken teşhis edilmiş olup hastalığın semptomları da oldukça şiddetliydi. Çalışmanın sonuçları cinsiyet ve yaş dağılımı olarak literatürle uyum göstermektedir.

Behçet hastalığının etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun enflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıktığı görüşü kabul edilmektedir (Kone 1999).

Ailesinde BH öyküsü bulunan, hastalık prevalansı yüksek toplumlarda %12'lere ulaşan bir oran mevcuttur (Kone 1999). Bu çalışmada ise, 22 Behçet hastamızın 4'ünün (%18) ailesinde Behçet hastası olan bireyler bulunmaktaydı. Pozitif aile öyküsü bulunan bireylerde ailesel geçişin önemini vurgulama adına yapılmış olan çalışma oldukça anlamlıdır.

Behçet hastalığı, etiyolojik faktörleri arasında stres de yer almaktadır. Stresin immün sistem işlevleri üzerine olumsuz etkisi de, otoimmün bir hastalık olabileceği düşünülen BH'nin ortaya çıkmasında ve yinelemesinde stresin rolünü anlaşılır kılmaktadır. Stres-hastalık ilişkisinde stresin şiddeti ve süresi kadar, bireyin kişilik özellikleri, başa çıkma tarzı ve stresle başa çıkma kapasitesi de önemli rol oynamaktadır (Karlıdağ 2001). Bu çalışmada, Behçet hastalarının sosyoekonomik düzeyleri oldukça düşüktü. Hastaların %70'i ilkokul ve ortaokul mezunuydu. Hastalardan alınan anamnezlerden sıkıntılı ve stresli bir yaşamları olduğu öğrenildi. Bu nedenle sosyal desteğin artırılması, stresle başa çıkma olanaklarının genişletilmesi gibi terapötik etkinlikler önemli görünmektedir.

Rekürrent aftöz stomatit (RAS), BH'nin en önemli ağız içi bulgusudur. Genellikle hastalığın en erken bulgusu olup, diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıkar. Lezyonlar düzensiz aralıklarla meydana gelirken aynı zamanda birden fazla sayıda olma eğilimindedirler. RAS, ağız mukozasında % 2-66 görülme sıklığı ile en çok karşılaşılan (Woo 1996), sıklıkla 10-30'lu yaşlar arasında görülen ve hastaların % 40'ından fazlasında aile öyküsü olan mukoza hastalığıdır (Kılıç 2005).

Bu çalışmada, RAS grubu yaşları 16-47 yıl arasında değişen ve yaş ortalaması  $30,2 \pm 8,7$  yıl olan, 15'i kadın ve 9'u erkek toplam 24 hastadan oluşmaktadır. 9'unun (%37,5) ailesinde RAS hikayesi vardı (Tablo 4.1.). Çalışmanın sonuçları cinsiyet ve yaş dağılımı olarak literatürle uyum göstermektedir.

Rekürrent aftöz stomatitin etiyolojisi belli değildir fakat genetik olarak spesifik HLA antijenlerinin özellikle HLA-DR-7, HLA-B 51 ve HLA-CW7 antijenlerinde artma saptanmıştır (Tanyeri 2000). Pozitif aile öyküsünün oldukça fazla bir oran teşkil etmesi, RAS'ın muhtemel etiyolojik faktörlerinden biri olan genetiğin üzerinde daha çok durulması gerektiğini düşündürmektedir.

Hem BH'nin hem de RAS'ın etiyolojisi ve patogenezi kesin olarak bilinemese de, oral mukozaya karşı bir immün reaksiyon ile ilişkili güçlü bir kalıtsal faktör mevcudiyetinin altta yattığı düşünülmektedir (Özbalkan 2006).

Rekürrent aftöz stomatitin etiyolojik faktörlerinden biri olduğu düşünülen genetiğin dışında oral mukozaya mekanik, kimyasal veya termal travmanın gelmesi de RAS'ın etiyolojik faktörlerinin arasında sayılabilir. En çok dilin yan taraflarında, dudaklarda, yanak mukozasında veya damakta görülür. Bunun yanında stres, beslenme bozuklukları, hormonal değişiklikler, diyet ve immünolojik bozuklukların olayı başlatan faktörler olduğu belirtilmiştir (Porter 2000). Bu çalışmada, yapılan intraoral muayenede 3 hastanın malokluzyonu olduğu ve ısırma bağı olarak meydana gelen travma sonucunda ağızda aftların olduğu ve 1 hastada da yiyecek allerjisine bağlı aftların ortaya çıktığı öğrenildi. RAS'lı hastaların büyük çoğunluğu sosyoekonomik düzeyi düşük ve stresli hayatları olduğunu ifade eden hastalardı. Çalışmanın sonucunda RAS'da hastaların sosyoekonomik düzeyinin ve stresin etkili olduğu sonucuna varıldı.

Literatürde BH veya RAS'lı hastaların kan örneklerinde NO ve antioksidan savunma sisteminin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur fakat bu çalışmada değerlendirilen

parametrelerin tümünü içeren çalışma sayısı oldukça azdır. Ayrıca yapılan literatür incelenmesinde bilginiz dahilinde tükürükte de incelenen bütün bu parametrelerin değerlendirildiği, özellikle BH'de NO seviyesinin incelendiği çalışmaya rastlanılmamıştır.

Tükürük; hastalığın teşhisinde, sistemik hastalıkları görüntülemeye, hastalığın durumu ve hastalığın ilerlemesi ile ilgili tahminde oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır. Klinik patoloji, adli tıp, immünoloji, spor hekimliği gibi geniş sahalardaki biyo-belirteçlerinin incelenmesinde yardımcıdır (Tabak 2001). Bununla birlikte BH'nin ve RAS'ın muhtemel etiyolojik göstergelerinin incelenmesinde tükürüğün kullanımı yaygın değildir (Saral 2005).

Nitrik oksit (NO), serbest radikaldır ve direkt endotelde hasara neden olmaktadır. Reaktif oksijen partiküllerinden (ROP) olan superoksit ile reaksiyona girer ve endotel için toksik olan peroksinitriti meydana getirir (Brennan 2003, Kiraz 2001). Peroksinitritin etkisi konsantrasyonuna göre değişir ve kromozom C oksidaz gibi enzimlerin inhibisyonuna rehberlik eder. ATP üretimi azalır ve hücre ölümü gerçekleşir (Brennan 2003).

Nitrik oksit, normal fizyolojik koşullar ile birçok patofizyolojik durumda homeostazın sürdürülmesini sağlayan önemli bir üründür. Fizyolojik koşullarda NO dokulara zarar vermez. Çünkü oksihemoglobinin reaksiyonu ile kandan hızlıca temizlenir. Bununla birlikte; kardiyovasküler sistem hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları, immünolojik hastalıklar ve kanser gibi patolojik durumlarda indüklenebilen nitrik oksit sentaz enziminin (iNOS) miktarı NO'nun artan üretimine sebep olur. Özellikle enflamatuvar reaksiyonlarda, bazı proinflamatuvar sitokinler monositlerde, makrofajlarda, nötrofillerde ve bazı diğer hücrelerde iNOS'un artmasına neden olur (Kiraz 2001, Evereklioglu 2002, Yılmaz 2002).

Radikal yapısının ve çok kısa bir ömrünün olmasından dolayı NO'nun kendisinin incelenmesi zordur. Bu yüzden serumda veya plazmada bulunan NO'nun son ürünleri olan nitrit ve nitrat incelenir (Orem 1999). NO'nun son ürünleri olan nitrit ve nitratın seviyesini incelemek için, hastalara kan vermeden önce yemek yemenin üzerinden en az 8 saat geçmesi

gerektiği anlatıldı. Çünkü nitrit ve nitrat yiyecekler yolu ile de vucuda girmekte ve ağızda sindirimi başlamaktadır. Serumdaki ve tükürükteki NO'nun değerini etkilememesi için hastalardan sabah 09:00-10:00 saatleri arasında örnekler toplandı.

Behçet hastalığı, endotelial hasarlı bir vaskülit kabul edilmesine rağmen BH'de NO metabolizmasındaki değişiklikler gözyaşı ve serumdaki incelemelerle sınırlıdır (Piskin 2002, Pugliese 1998). Literatürdeki bu durum göz önüne alınarak yapılan bu çalışmada, BH ve RAS'da NO seviyesine hem serumda hemde tükürükte bakıldı. RAS'lı hastaların tükürüklerinde NO seviyesini araştıran çalışma oldukça azdır ve ayrıca BH'de NO seviyesine tükürükte bakılan bilgimiz dahilinde literatürdeki ilk çalışmadır. Son yıllarda özellikle ilgi çeken bir serbest radikal olan NO'nun serumda veya plazmada incelendiği çalışmalar vardır. Fakat tükürüğünde kan gibi rutin olarak incelenmesi gerektiği düşünölmektedir. Çünkü bulunan sonuçlara göre tükürükle kan sonuçları arasında bir korelasyon gözlenmiştir. Tükürükte yapılan çalışmalar artırılarak yapılacak olan çalışmaların literatüre önemli katkıları olacaktır

Ohashi ve ark (1999), 39 oral mukoza hastalığı bulunan (RAS, oral liken planus) hastaların tükürüğündeki NO seviyesini ölçmüşler ve sağlıklı bireylere kıyasla önemli derecede artmış NO seviyesi tespit etmişler ve bunun hücre hasarının bir sonucu olduğunu düşünmüşlerdir.

Nitrik oksidin tükürükteki rolü hala tam olarak açıklanamamıştır (Volk 1995). Fakat Moncada ve ark ile Stuehr ile ark yapmış oldukları çalışmalarda, tükürük bezlerindeki NO üretiminin, nöral mekanizma ile santral ve periferel sinir sistemi tarafından regüle edildiğini bildirmişlerdir (Moncada 1991, Stuehr 1992). Tükürük bezinde yaygın nNOS yerleşimi sonucunda, NO'nun tükürük bezinin kan akımı ve sekresyonun düzenlenmesinde rol oynayabileceği ve RAS'ın etiyolojisinde fizyolojik faktörlerinde etkili olduğu vurgulanmaktadır (Scully 1985, Hampf 1987, Woo 1996, McCartan 1996). Emosyonel

stresten dolayı tükürüğün nöroendokrin seviyesinin artmakta (Kirschbaum 1995) ve buna bağlı olarak nNOS aktivitesinin artması NO'nun serbest bırakılmasına neden olur (Cazla 1993, Tsuchiya 1997). Bu çalışmada, hem Behçet hastalarının hem de RAS'lı hastaların genel olarak sosyo-ekonomik seviyeleri düşüktü ve hastalar stresli bir yaşamları olduklarını ifade etmekteydiler. Bu sebepten dolayı, BH'li ve RAS'lı hastalarda nNOS aktivitesinin artmış olması NO üretiminin bir açıklaması olabilir.

Nitrik oksit, fazla miktarda üretildiğinde, doku yaralanmasına ve hücre hasarına neden olabilecek anahtar bir mediyatördür (Anggard 1994). Araştırmacılar, stresten kaynaklanan NO gibi serbest radikallerin artmasının sonucunda erozyon ve ülserasyona neden olduğu düşünülmektedir (Yoshikawa 1987, Das 1993). Bununla birlikte, stresten kaynaklanan gastrik mukozanın erosiv ve ülseratif lezyonları antioksidan ajanlar tarafından tedavi edilebilmektedir (Hirota 1990, Das 1993). Bu nedenlerden dolayı, NO gibi serbest radikaller RAS'ın patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Ohashi 1999). Bu çalışmada, NO seviyesi hem BH'de hem de RAS'da artmış bulundu, dolayısıyla oral mukozada ülserasyonun bir sebebinin artmış NO seviyesi olduğu düşünülmektedir.

Evereklioğlu ve ark (2002), 27 aktif ve 25 inaktif Behçet hastası ile 32 sağlıklı bireyin serumlarında yapmış oldukları bir çalışmada, Behçet hastaları ile sağlıklı bireyler arasında NO seviyelerinin önemli derecede farklı olduğunu bulmuşlardır. Aktif dönemdeki hastaların serumlarındaki NO seviyesinin inaktif döneme göre daha fazla olduğunu ve inaktif dönemdeki hastaların NO seviyesinin de kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (Evereklioğlu 2002).

Yıldırım ve ark (2004), aktif BH'de serum NO seviyesini RAS'lı hastalara ve sağlıklı bireylere göre daha fazla bulmuşlardır, bunun yanında inaktif BH'li ve RAS'lı hastalardaki NO seviyesi kontrol grubuna göre daha fazlayken, inaktif BH'li hastalarda ve RAS'lı hastalar arasında fark bulunmamıştır.

Kandi ve ark (2007), 40 Behçet hastası ve 20 sağlıklı bireyin serumlarında NO seviyelerini incelemişler ve NO düzeyini Behçet hastalarında daha fazla bulduklarını ifade etmişlerdir.

Gündüz ve ark (2004), BH'li hastalar, RAS'lı hastalar ve kontrol grubu arasında nitrit ve nitrat seviyelerini incelediklerinde 3 grup arasında önemli bir fark bulmadıklarını bildirmişler ve sonuç olarak, BH'de ve RAS'da enflamasyon reaksiyonlarında NO'nun primer rol oynamadığı sonucuna varmışlardır.

Nitrik oksidin özellikle enflamatuvar reaksiyonlarda, iNOS'un artmasına bağlı olarak kandaki seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (Yılmaz 2002). Bu çalışmada ise, NO düzeyine hem serumda hem de tükürükte bakıldı ve BH'li hastalarla ile RAS'lı hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat NO düzeyi kontrol grubunda daha düşük bulunmuştur (Grafik 4.1. ve 4.2.). Aktif BH'de NO aktivitesi inaktif BH'ye göre daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, NO üretiminin fazla olmasını BH'nin özellikle aktif döneminde endotelial disfonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca RAS, keratinsiz mukozayı içeren enflamasyon şeklinde tanımlanmaktadır. Bu sebepten dolayı enflamatuvar reaksiyonlarda iNOS'un artmasına bağlı olarak da NO seviyesinin RAS'lı hastaların hem kan hemde tükürüğünde arttığı düşünülmektedir.

Farklı enflamasyon hastalıklarının patogeneğinde  $O_2$ 'den türeyen serbest radikallerin rol oynaması kabul edilen bir görüştür. Lökosit infiltrasyonu, enflamasyon hastalıklarının genel özelliğidir. Artan sıklıkla enflamasyon hücreleri özelliklede polimorfonükleer (PMN) lökositlerin, enflamasyon hastalıklarında doku yıkıcı mediatör oldukları vurgulanmaktadır. Yara bölgesine gelen enflamasyon hücreleri reaktif oksijen partiküllerinin artmasını sağlayabilirler. Antioksidan mekanizmaları, ROP'un etkisinin kontrolü için vardır. Bununla birlikte, enflamasyon bölgesindeki serbest radikallerin sürekli artması, etkili olan antioksidan mekanizmasının kontrolünün azalması ile ilişkilidir (Niwa 1990). Vücudun antioksidan

savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik oksidatif stres olarak tanımlanabilir. Antioksidan mekanizmasının başarısız olduğu durumlarda yıkımın şiddeti artar. Çünkü ROP, protein, nükleik asit ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girebilir. Doymamış yağ asitleri ile ROP'un reaksiyonu lipid peroksidaz marker'ı olan MDA'nın oluşumuna rehberlik eder. Oluşan MDA, hücrelerin yapılarının bozulmalarına neden olur (Babior 2000). MDA, hücre çekirdeğinde başlıca DNA ile tepkimeye girmektedir. Nükleik asit yapısındaki baz değişimleri veya DNA zincirinin kopması sonucu kromozomal yapıda değişiklikler oluşturarak sitotoksositeye neden olmaktadır. Serbest radikallerin hücredeki bu etkileri sonucu pek çok hastalığın oluşabileceği düşünülmektedir.

Behçet hastalığının özelliklerinden birisi endotelial disfonksiyondur Hastalarda endotelial disfonksiyondan dolayı artan sayıda trombozlar meydana gelmektedir. BH'de ki endotelial disfonksiyonun altında yatan mekanizma hala bilinmemektedir fakat oksidatif stresin, vasküler yaralanmalarda anahtar faktör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (Schmitz 1984).

Erdem ve ark (1999) yapmış oldukları bir çalışmada, BH'nin hem aktif hem de inaktif döneminde MDA seviyesini kontrol grubuna göre daha yüksek, aktif dönemdeki MDA seviyesini de inaktif dönemdekine göre daha fazla bulmuşlardır.

Isik ve ark (2007), Behçet hastalarının serumlarında lipid peroksidasyon seviyesine bakarak oksidatif stresi değerlendirmişler ve Behçet hastalığında kontrol grubuna göre artmış lipid peoksidasyon seviyesi bulmuşlardır.

Saral ve ark (2005), serum ve tükürükte MDA seviyesini RAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlar ve artan oksidatif stresten bahsetmişlerdir.

Kose ve ark (1995), plazmada MDA seviyesini 24 Behçet hastası ve 30 sağlıklı bireyde incelemişler ve Behçet hastalarının nötrofillerinde oldukça fazla miktarda O<sub>2</sub>



üretimine neden olan anormal fonksiyonların olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu yüzden aktif nötrofiller BH'de lipid peroksidaz yolu ile hücrelere zarar verebilir. Fazla miktarda O<sub>2</sub> üretimi dokularda daha fazla lipid peroksidasyonun oluşumuna rehberlik etmektedir (Köse 1995).

Taysi ve ark (2007), erkek Behçet hastalarının serumlarında lipid peroksidaz seviyelerini incelemişler ve kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlardır ve oksidatif stresin varlığından bahsetmişlerdir.

Bu çalışmada da, MDA aktivitesi her iki araştırma grubunda da kontrol grubuna göre hem tükürükte hem de serumda daha fazla bulundu. Aktif BH'li hastalarla inaktif BH'li hastalar arasında fark bulunamadı (Grafik 4.3.). RAS'lı hastaların tükürüklerinde antioksidan seviyesi ve lipid peroksidazın değerlendirilmesini içeren literatürde sadece iki çalışmaya rastlanırken, bilgilerimiz dahilinde BH'li hastaların tükürüklerinde antioksidan seviyesinin ve lipid peroksidazın incelendiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Bundan dolayı, elde edilen sonuçlar doğrultusunda tükürüğün analizi oldukça önemlidir. Yapılmış olan bu çalışmada, BH'de ve RAS'da ROP'un artmasına bağlı olarak, bozulan bir antioksidan savunma sisteminin olduğunu düşünülmektedir.

Reaktif oksijen partiküllerinin ortadan kaldırılmasını ve inaktivasyonunu sağlayan sistemlerden biri de antioksidan enzimlerdir (Halliwell 1994). Normal koşullarda serbest radikaller gibi zararlı moleküllerin hasarından koruyucu doğal yüzey, genel konak direnci ve özel immün cevaplar ile müköz membranlar korunurlar. İnsan vücudunun antioksidan vitaminleri, vit A, beta karoten, vit B, vit C, vit E, mineral selenyum, SOD, reduktaz, katalaz ve glutat iyon peroksidaz gibi kendi serbest radikalleri vardır (Arthur 1988, Halliwell 1994). Bundan başka, tükürüğünde insan vücudunun savunma sisteminde rolü vardır. Konuşmada ve yutkunmada görevi olan tükürük immünoglobulin ve non-immünolojik koruma faktörleri (lizozim, laktoferrin, histatin, tükürük peroksidaz sistemi) ile insan vücudunun savunma sisteminin bir parçasıdır (Nagler 2002).

Dokularda fazla miktarda üretilen peroksi radikalleri kan dolaşımına sızarlar ve eritrositler gibi peroksidasyona karşı hassas hücreleri etkilerler. Bu nedenle, BH'li hastaların eritrositleri, aktive olmuş nötrofiller tarafından üretilen fazla miktardaki ROP'a bağlı olarak değişen oksidatif reaksiyona eğilimli olmalıdır (Köse 2002).

Gündüz ve ark (2004), eritrosit SOD aktivitesini BH'de RAS'lı hastalara ve kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlardır.

Sepici ve ark (2006), yapmış oldukları bir çalışmada Behçet hastalığında serumda total antioksidan savunma sisteminin azaldığını bulmuşlardır. Karıncaoğlu ve ark (2005), yaptıkları bir çalışmada RAS'lı hastalardan oluşan araştırma grubu ile kontrol grubu arasında SOD ve CAT seviyelerini incelemişler ve araştırma grubunda azalmış SOD ve CAT aktivitesi bulduklarını bildirmişlerdir.

Behçet hastalığında, eritrosit turn-over'ı fazladır ve genç eritrositlerde de fazla SOD aktivitesinin olduğu gerçeği kabul edilmektedir. Bu açıklamada, artan SOD seviyesinin bir açıklaması olabilir (Köse 2002). BH'li hastaların nötrofillerinde fagositik aktivite ve ROP üretimi artmaktadır (Niwa 1990, Pugliese 1998).

Rekürrent aftöz stomatitli hastalarda bozulan antioksidan kapasitesi ve artan oksidatif stresle ilgili çalışmalar vardır. Çimen ve ark (2003), RAS'lı hastaların mukozalarında azalan antioksidan savunma sistemi ve artan oksidatif stresten bahsetmişlerdir. Çünkü doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu tarafından biomembranların yıkımlarına serbest O<sub>2</sub> radikalleri neden olur. Etkilenen hücreleri restore etmek ve korumak için oksidatif stres immün sistemin yeteneğini baskılar. Deneysel gastrik mukoza yaralanmalarında plazmalarda artan lipid peroksidaz ve azalan takoferol seviyesi gastrik ülserli hastalarda bildirilmiştir (Kwiecien 2002).

Bu alışmada, BH'li ve RAS'lı hastaların serum ve tükürüklerinde SOD ve CAT seviyeleri kontrol grubuna göre azalmış bulunmuştur (Grafik 4.4, Grafik 4.5) Serum ve tükürük örnekleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir, bununla birlikte bu çalışmada azalan bir antioksidan savunma sistemi görölürken, artmış bir oksidatif stres de dikkat çekmektedir.

Bu çalışmada sonuç olarak:

- BH'de kadın/erkek oranı eşit bulunurken, RAS'da ise kadınlarda görülme sıklığı daha fazla bulundu.

- Ailesinde BH hikayesi olan bireylerin oranı %18 iken, ailesinde RAS hikayesi olan bireylerin oranı ise %37.5'du. Pozitif aile öyküsünün oldukça önemli olduğu ve her iki hastalıktada ailesel geçişin üzerinde durulması gerektiği düşünülmektedir.

- Rekürrent aftöz stomatitli hastalardan 3 hastanın malokluzyonu olduğu ve ısırmağa bağı olarak meydana gelen travma sonucunda ağızda aftların oluştuğı ve 1 hastada da yiyecek alerjisine bağı aftların ortaya çıktığı fakat hastaların geri kalanın tümünde stressin etkili olduğu dikkat çekmektedir.

- Literatürde BH veya RAS'da kan örnekleri alınarak yapılan çalışmalar mevcuttur fakat tükürük örnekleri ile ilgili yapılan çalışmalar oldukça azdır. Ağız mukozasında bulgu veren bu tip hastalıkların değerlendirilmesinde tükürük analizinin önemli olduğu elde edilen sonuçlar ile görülmektedir. Ayrıca bilgimiz dahilinde yapılan literatür incelemesinde, bu çalışmada incelenen parametrelerin (NO, SOD, CAT, MDA) tümünün değerlendirildiğı bir çalışma mevcut değildir.

- Nitrik oksit düzeyi BH'de ve RAS'da kontrol grubuna göre artmış bulundu. Her iki hastalığında etiyojisinde etkili olduğu düşünölen stres faktörünün NO seviyesini artırmış olabileceğini düşünölmektedir. Çünkü BH'li ve RAS'lı hastaların, sosyo-ekonomik seviyeleri düşük ve %70'i ilkokul veya ortaokul mezunu bireylerden oluşmaktaydı. Bu hastalar stresli ve sıkıntılı bir hayat sürdüklerini ifade etmekteydiler. Bunun sebebinin ise, artan nNOS aktivitesinin NO üretimini de artırmış olabileceğı düşünölmektedir. Bunun yanında endotelial disfonksiyondan dolayı NO seviyesi artmış olabilir.

- Çalışmanın sonucunda, araştırma gruplarının hem serum hem de tükürüklerinde MDA seviyesi artmış bulundu. Özellikle süperoksit ve hidrojen peroksit üretiminin artması lipid

peroksidasyonun oluşumuna rehberlik eder ve bunun sonucu olarak, artan bir oksidatif stresten bahsedilebilir.

- Enflamasyon bölgesindeki serbest radikallerin sürekli artması, antioksidan savunma sisteminin başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır. Antioksidan mekanizması başarısız olduğunda dokudaki yıkımın şiddeti artar. BH'de ve RAS'da kontrol grubuna göre SOD ve CAT aktiviteleri azalmış bulundu. Bu da her iki hastalıkta antioksidan savunma sisteminin zayıf olduğunu göstermektedir.

- Behçet hastalığında ve RAS'da azalan bir antioksidan sistemi bulunmaktadır. Hastaların %70'inde stres en önemli faktördü. Reaktif oksijen partiküllerinin zararlarından etkilenen hücreleri korumak ve restore etmek için stresten kaynaklanan ağız mukozanın eroziv ve ülseratif lezyonlarının antioksidan ajanlar tarafından tedavi edilebileceğini düşünülmektedir.

- Ağız mukozasında bulgu veren hastalıkların değerlendirilmesinde, tükürüğün kolay elde edilebilmesi, toplanmasında ve saklanmasında özel bir ekipmana gerek duyulmaması bir avantajdır. Serumdaki, SOD, CAT, NO ile MDA seviyeleri arasındaki farklılıklar tükürüğe de aynen yansımış olup, tükürük ile serum arasında bir korelasyon gözlemlendi.

Bu çalışmada, BH'de ve RAS'da NO, SOD, CAT ve MDA seviyelerine bakıldı. Literatürde antioksidan ve lipid peroksidazın tükürükte incelenmesiyle ilgili çok az makale vardır. Özellikle de Behçet hastalarının tükürüklerinde NO, MDA, SOD ve CAT'ı inceleyen ve serum örnekleri ile karşılaştıran bilginiz dahilinde literatürdeki ilk çalışmadır. Hem serumdan hem de tükürükten elde edilen sonuçlar birbirleriyle kıyaslandı ve incelenen bütün parametrelerde bir korelasyon görüldü.

Bütün bu sonuçlardan yola çıkarak, BH veya RAS'da tükürük de serum veya plazma gibi NO, SOD, CAT ve MDA'nın incelenmesinde, biyolojik bir örnek olarak kullanılabilir. NO, MDA, CAT ve SOD'un BH veya RAS'ın etiopatogenezinde etkili olabilecek diagnostik bir kriter özelliği taşıdığı düşünülmektedir.

## 6. ÖZET

S. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

**DOKTORA TEZİ/KONYA 2007**

**Dilek KIZILOĞLU**

**Behçet Hastalıklı ve Rekürrent Aftöz Stomatitli Hastaların Serum ve Tükürüklerinde**

**Antioksidan Savunma Sistemi, Nitrik oksit ve Lipid Peroksidasyon Seviyelerinin**

**Değerlendirilmesi**

Behçet hastalığı; kronik, vasküler-enflamatuvar bir hastalıktır. BH'nin nedeni hala belli değildir fakat genetik faktörler, viral infeksiyonlar, alerjiler ve bazı immunolojik bozukluklar bu hastalığın patogenezinde etkili olabilecek faktörlerdendir.

Rekürrent aftöz stomatit (RAS), herhangi bir sistemik problem olmadan rekürrent oral aft ile karakterize sık görülen bir hastalıktır. Lokal travma, bazı yiyecekler, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, mikrobiyal ajanlar ve immün genetiğe yatkınlığın bu hastalıkla ilişkili olsa bile kesin patogenezi hala belli değildir.

Bu çalışmada, BH'li, RAS'lı hastaların ve kontrol grubunun serum ve tükürüklerinde nitrit, nitrat, superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve malondialdehit (MDA) seviyelerinin diagnostik bir kriter olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Yirmi iki Behçet hastası (11'i erkek, 11'i kadın), 24 rekürrent aftöz stomatitli hasta (9'u erkek, 15'i kadın) ve 27 sağlıklı birey (17'si erkek, 10'u kadın) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yazılı ve sözlü onayları alındıktan sonra 5cc venöz kan ve 2cc tükürük her hastadan alınarak spektrofotometrik yöntem ile nitrit, nitrat, SOD, CAT ve MDA seviyeleri değerlendirildi.

Serum ve tükürükte nitrit ve nitrat seviyeleri Behçet hastalarında ve RAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla bulundu. Aradaki bu fark istatistiksel olarak önemliydi ( $p < 0.05$ ) Behçet hastalarıyla RAS'lı hastalar arasında nitrit ve nitrat seviyelerindeki anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Serum ve tükürükte, SOD ve CAT aktivitesi Behçet hastalarında ve

RAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte, MDA'nın serum ve tükürükteki seviyesi Behçet hastalarında ve RAS'lı hastalarda daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Behçet hastalarının, tükürüklerinde, nitrit, nitrat, SOD, CAT ve MDA'nın ele alındığı bilimiz dahilinde bir çalışma literatürde yoktur. Bununla birlikte, RAS'lı hastalarda serum ve tükürükte antioksidan seviyesiyle ilgili sadece iki çalışma vardır. Fakat literatürde, RAS'lı hastalarda incelediğimiz bütün parametreleri içeren bir çalışma yoktur.

Bu çalışmada, BH'de ve RAS'da nitrit, nitrat, SOD, CAT ve MDA'nın tükürükteki konsantrasyonları ile serumdaki konsantrasyonlarının uyumlu olduğu gösterilmiştir. BH ve RAS'da artan oksidatif stres ve azalan antioksidan kapasitesi olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, yetersiz antioksidan savunma sistemi olduğunu göstermektedir. Ayrıca, artan NO üretiminde BH ve RAS'da ki enflamasyondan sorumlu olabilir. Sonuç olarak, Behçet hastaları ve RAS'lı hastalarda bütün bu parametreler diagnostik bir kriter olabilir

## **7. SUMMARY**

### **The Assessment of Salivary and Serum Antioxidan Defens System, Nitric Oxide and Lipid Peroxidation in Patients with Behcet's Disease and Recurrent Aphthous Stomatitis**

Behcet's disease (BD) is a chronic, vascular-inflammatory disease. The exact cause of BD is still unknown, but the list of possible agents in the pathogenesis of this disorder includes genetic factors, viral infections, allergies and several immunologic abnormalities.

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a frequent disease characterized by recurrent oral aphthae without systemic involvement. Local trauma, certain foods, emotional stress, hormonal changes, microbial agents and immunogenetic predisposition have also been implicated in this disease but the exact pathogenesis is still not known.

In this study, it was aimed to evaluate serum and saliva nitrite, nitrate, superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) levels as a diagnostic criteria in patients with BD and RAS and control group.

Twenty-two patients with BD (11 men and 11 women), 24 patients with RAS (9 men and 15 women) and 27 healthy controls (17 men, 10 women) were included in this study. After verbal and written approvals were obtained from subjects, 5 cc venous blood and 2cc saliva were drawn from each subject and samples were analyzed via spectrophotometric technique in order to determine nitrit, nitrat, SOD, CAT and MDA levels.

In the serum and saliva, nitrate and nitrite levels in BD and RAS patients were found higher than the control group. The difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). No significant differences in nitrite and nitrate levels were found between BD and RAS groups ( $p > 0.05$ ) In the saliva and serum, SOD and CAT activities in BD and RAS patients were



lower than in control group ( $p < 0.05$ ). However, serum and saliva levels of MDA were significantly higher in both BD patients and RAS patients than the control group ( $p < 0.05$ ).

According to our knowledge, there is no study in the literature with regard to nitrite, nitrate, MDA, SOD and CAT in the saliva of patients with BD. However, there are only two study concerning serum and saliva antioxidant levels in patients with RAS. But in the literature, there is no study including all parameters (nitrite, nitrate, SOD, CAT and MDA) in patients with RAS.

In this study, salivary concentrations of nitrite, nitrate, SOD, CAT and MDA also represented their respective concentrations in serum with good correlations. In BD and RAS, increased oxidative stress and decreased antioxidant capacity were found. This result shows that the antioxidant defence system is inadequate. Furthermore, increased NO production might be responsible for the overall inflammatory process of BD and RAS. As a result, this parameters may be a diagnostic criteria in patients with BD and RAS.

## 8. KAYNAKLAR

- Adinolfi M, Lehner T (1976)** *Acute phase proteins and C9 in patients with Behcet's syndrome and aphthous ulcers*, Clin Exp Immunol, 25,36-39.
- Akkuş İ, (1995)** *Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri*, 1. baskı, Mimoza Yayınları, Konya.
- Aktulga E, Altaç M, Müftüoğlu A (1980)** *A double blind study of colchicine treatment in Behcet's disease*, Haematologica, 65,399-405.
- Anggard E (1994)** *Nitric oxide: mediator murderer and medicine*, Lancet, 343,1199-1206.
- Arthur MPJ (1988)** *Reactive oxygen intermediates and liver injury*, J Hepatol, 6,125-131.
- Avcı A (2004)** *Behçet hastalığında serum prolaktin düzeyleri*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve zührevi Hastalıklar Kliniği.
- Axell T, Henricsson V (1985)** *Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits*, J Dent Res, 93, 239-242.
- Aydıntuğ OA, Tokgöz G, D'cruz DP (1993)** *Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's Disease*. Clin Immunol Immunopathol, 67,157-162.
- Babior BM (2000)** *Phagocytes and oxidative stress*, Am J Med, 109(1),33-44.
- Barrons RW (2001)** *Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers*, Am J Health Syst Pharm, 58(1),41-50.
- Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH (2000)** *Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease*, J Clin Gastroenterol, 30,144-154.
- Beckman G, Pakarinen A (1973)** *Superoxide dismutase. A population study*, Hum Hered, 23(4),346-351. Alınmıştır, **Beckman JS, Beckman TW, Chen J et al (1990)** *Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide*, Proc Natl Acad Sci, 87,1620-1624.

- Behçet H (1937)** *Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien*, Dermatol Wochenschr, 105,1152–1157.
- Alınmıştır, **Evereklioğlu C (2005)** *Current Concepts in the Etiology and Treatment of Behcet Disease*, Survey of Ophthalmol, 50, 297-350.
- Ben ED, Cohen E (1986)** *Treatment and visual prognosis in Behcet's disease*, Br J Ophthalmol, 70,589-592.
- Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P (2003)** *Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature*, Ann Otol Rhinol Laryngol, 112(4),365-369.
- Birek C (2000)** *Herpesvirus-induced diseases: oral manifestations and current treatment option*, J Calif Dent Assoc, 28(12),911-921.
- Boulingez S, Reix S, Bedone C, Debrock C, Bouyssou- Gauthier ML, Sparsa A, et al (2000)** *Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study*, Br J Dermatol, 143, 1261-1265.
- Brennan PA, Umar T, Zaki GA, Langdon JD, Spedding AV, Buckley J,et al (2000)** *Are myoepithelial cells responsible for the widespread expression of inducible nitric oxide synthase in pleomorphic adenoma? An immuno histochemical study*, J Oral Pathol Med, 29,279-283.
- Brennan PA, Thomas GJ, Langdon JD (2003)** *The role of nitric oxide in oral diseases*, Arch Oral Biol, 48,93-100.
- Bruce AJ, Rogers RS (2003)** *Acute oral ulcers*, Dermatol Clin, 21(1),1-15.
- Burges JA, Johnson BD, Sommer E (1990)** *Pharmacological management of recurrent oral mucozal ulceration*. Drugs, 39, 54-65.
- Calguneri M, Kiraz S, Ertenli İ (1996)** *Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease*, Dermatol, 192,125-128.

- Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Erman M, Karaaslan Y, Celik I (1997)** *Characteristics of peripheral arthritis in Behcet's disease*, New Zeland Medical Journal, 110, 80-81.
- Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli İ, Kiraz S, Apras S, Ozbalkan Z (2003)** *Effect of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study*, Ann Rheum Dis, 62, 492-493.
- Cakir N, Dervis, E, Benian O (2004)** *Prevalence of Behcet's disease in rural western turkey: a preliminary report*, Clin Exp Rheumatol, 22, 53-55.
- Candan I, Erol Ç, Sonel A, Akalin H (1986)** *Behcet's disease: cardiac and pulmonary involvement*, Eur Heart J, 7, 999-1002.
- Carroll E. Cross (1987)** *Oxygen radicals and human disease*, Ann Intern Med, 107, 526-545.
- Cazla L, Giardino L, Ceccatelli S (1993)** *NOS mRNA in the paraventricular nucleus of young and old rats after immobilization stress*, Neuroreport, 4, 627-630.
- Challocalome SJ, Scully C, Keevil B, Lehner T (1983)** *Serum ferritin in recurrent oral ulceration*, J Pathol, 12, 290-299.
- Champion RH, Ebling FJG (1992)** *Textbook of dermatology*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2712-2713.
- Cheng Zhang (1980)** X-Q (Çince), Chinese J Int Med, 19, 15. Alınmıştır, **Avcı A (2004)** *Behçet hastalığında serum prolaktin düzeyleri*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve zührevi Hastalıklar Kliniği.
- Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, İkizoglu G, Atik U (2003)** *Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis*, Clin Exp Dermatol, 28, 647-650.
- Collier PM, Neil SM, Copeman PW (1992)** *Topical 5-aminosalicylic acid: A treatment for aphthous ulcers*. Br J Dermatol, 126, 185-188.

- Coşkun B, Saral Y, Gödekmerdan A, Ataseven A, Coşkun N (2004)** *Behçet Hastalarında Trombotik ve Aterosklerotik Risk Faktörü Açısından Plazma Lipoprotein (a) Seviyeleri*, Fırat Tıp Dergisi, 9,120-122.
- Crozier F, Arlaud J, Tournianie P, Bediu Y (2003)** *Behçet's disease*, J Radiol, 84,1978-1981.
- Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T (1997)** *Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidan Savunma*, Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi, 3-4,92-95.
- Das D, Banerjee RK (1993)** *Effect of stres on the antioxidant enzymes and gastric ulseration*, Mol Cell Biochem, 125,115-125.
- Davies MG,Fulton GJ, Hagen PO (1995)** *Clinically biology of nitric oxid*, Br J Surg, 82,1598-1610.
- Denman AM, Fialkow PJ, Pelton BK, Salo Armi C, Appleford DJ, Gilchrist C (1980)** *Lymphocyte abnormalities in Behcet's syndrome*, Clin Exp Immunol, 42, 175.
- Alınmıştır, **Soy M (2001)** Behçet Hastalığı, Ç.Ü.Sağlık Bil. Derg, 16(2),57-63.
- Dilşen N, Koniçe M, Aral O (1986)** *Our diagnostic criteria for Behçet's disease*, Proceedings of the third Mediterranean Congress of Rheumatology, 11-15.
- Dodds JP, Mercey DE, Parry JV, Johnson AM (2004)** *Increasing risk behaviour and high levels of undiagnosed HIV infection in a community sample of homosexual men*, Sex Transm Infect, 80(3),236-240.
- Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH (1982)** *Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Behcet's syndrome and recurrent oral ulcers*, Lancet, 1356-1361.
- Eisen D, Lynch DP (2001)** *Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis*, Cutis, 68(3),201-206.
- Emerk K, Onat T, Sözmen EY (2002)** *İnsan Biyokimyası*, 2. baskı, İstanbul, 671-672.

- Engin A, Altan N (2000)** *Effects of obstructive jaundice on the antioxidative capacity of human red blood cells*, Hematol, 30(2), 91-96.
- Engin A, Bozkurt BS, Altan N, Memiş L, Bukan N (2003)** *Nitric oxide-mediated liver injury in presence of experimental bile duct obstruction*, World J Surg, 27(3), 253-255.
- Engin A, Altan N, Işık E (2005)** *Erythrocyte glutathione levels in lithium-induced hypothyroidism*, Drugs R D, 6(1), 35-40.
- Erdem T, Akdeniz N, Altuntas İ, Akcay F (1999)** *Lipid Peroxidation in Behçet's Disease in Active and Remission Periods*, Tr. J. of Med Sci, 29,661-664.
- Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, Ozbek E, Cemken M (2002)** *Increased nitric oxide oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker?*, J Am Acad Dermatol, 46,50-54.
- Farrag OA, Al-Suleiman SA, Bella H, Al-Omari H (1987)** *Behçet's disease in pregnancy*, J Obstet Gynecol, 27,161-163.
- Field EA, Brookes V, Tyldesley WR (1992)** *Recurrent aphthous ulceration in children—a review*, Int J Paediatr Dent, 2,1–10.
- Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L (2002)** *Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine*, Ann Dermatol Venereol, 129(12),1365-1369.
- Ghodratnama F, Wray D, Bagg J (1999)** *Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis*, J Oral Pathol Med, 28(1),12-15.
- Gilbar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A (1989)** *Skin hyperreactivity response (pathergy) in Behcet's syndrome*, J Am Acad Dermatol, 19,767-779.
- Goker B, Goker H (2002)** *Current therapy for Behcet's disease*, Am J Ther, 9,465–470.

- Goldsmith PC, Leslie TA, Hayes NA, Levell NJ, Dowd PM, Foreman JC (1996)** *Inhibitors of nitric oxide synthase in human skin. J Invest Dermatol*, 106,113-118.
- Graykowski EA, Hooks JJ (1978)** *Summary of workshop on recurrent aphthous stomatitis and Behçet syndrome, J Am Dent Assoc*, 97, 599-602.
- Greenberg MS, Pinto A (2003)** *Etiology and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis, Curr Infect Dis Rep*, 5(3),194-198.
- Grisham MB, Johnson GG, Lancaster JR (1996)** *Quantitation of nitrate and nitrite in extracellular fluids, Methods Enzymol*, 268,237-246.
- Gunduz K, Ozturk G, Sozmen EY (2004)** *Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behcet disease and recurrent aphthous stomatitis, Clin Exp Dermatol*, 29,176–179.
- Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ (1996)** *Activation of mitogen activated protein kinase by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Role in cell survival following oxidant injury, J Biol Chem*, 271(8):4138-4142.
- Gül A, Aslantaş AB, Tekinay T, Konice M, Özcelik T (1999)** *Procoagulant mutations and venous thrombosis in Behcet's disease, Rheumatol (Oxford)*, 38,1298-1299.
- Güllü İ, Benekli M, Müderrisoğlu H (1986)** *Silent myocardial ischemia in Behcet's disease, J Rheumatol*, 23,323-327.
- Gürler A (1985)** *Behçet hastalığında tanı kriterleri ve klinik gözlemler, Türkiye Klinikleri Dergisi, Behçet özel sayısı*, 403-408.
- Güven O (1989)** *Ağız hastalıkları ve çene cerrahisinde immünoloji. Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları*, 14, 221-224.
- Halliwell B (1991)** *Drug antioxidant effects, Drugs*, 42(4),569-605.

- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE (1992)** *Free Radicals, antioxidants and human disease: Where are we now?*, J Lab Clin Med, 119(6), 598-620.
- Halliwell B, Cross CE (1994)** *Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress*, Environ Health Perspect, 102 Suppl 10,5-12.
- Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J, Aruoma OI (1995)** *The characterization of antioxidants*, Food Chem Toxicol, 33(7),601-617.
- Halliwell B, Gutteridge JMC (2001)** *Free Radicals in Biology and Medicine*, Third Edition, Oxford Science Publications, 22-24.
- Hampf BG, Malmström MJ, Aalberg VA, Hannula JA, Vikkula J (1987)** *Psychiatric disturbance in patients with oral lichen planus*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 63,429-432.
- Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Özyazgan Y, Siva A, Yurdakul S (1998)** *Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Ann Intern Med, 128,443-450.
- Hasanoğlu E, Altan N, Sindel P, Ongun CÖ, Bali M, Altıntaş E (1994)** *The Relationship Between Erythrocyte Superoxide Dismutase Activity And Plasma Levels of Some Trace Elements (Al,Cu,Zn) of Dialysis Patients*, General Pharmacol, 25(1),107-110.
- Healy CM, Carvalho D, Pearson JD (1996)** *Thornhill MH. Raised anti-endothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA), in recurrent oral ulceration: modulation of AECA binding by tumour necrosis factor alpha (TNF- ) and interferon –gamma (IFN- ), Clin Exp Immunol, 106, 523-528.*
- Heft M, Wray D (1982)** *Anxiety levels in recurrent aphthous stomatitis (RAS) patients*, J Dent Res, 61, 264.



- Henderson W (1994)** *The role of leukotrienes in inflammation*, Ann Intern Med, 121,684-697.
- Hızlı N, Şahin G, Şahin F, Kansu E, Duru S, Karacadağ Ş (1985)** *Plasma prostacyclin levels in Behcet's disease*, Lancet, i,1454. Alınmıştır **Soy M (2001)** Behçet Hastalığı, Ç.Ü.Sağlık Bil. Derg, 16(2),57-63.
- Hirota M, Inoue M, Ando Y, Morino Y (1990)** *Inhibition of stres-induced gastric mucosal injury by a long acting superoxide dismutase that circulates bound to albumin*, Arch Biochem Biophys, 280,269-273.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhari G. (1987)** *Endothelial-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide*, Proc Natl Acad Sci USA, 84, 9265-9269.
- International Study Group for Behcet's disease (1990)** *Criteria for diagnosis of Behcet's disease*, Lancet, 335,1078-1080.
- Isik A, Koca SS, Ustundag B, Selek S (2007)** *Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behcet's disease*, Tohoku J Exp Med, 212(2),133-1341.
- İdil A, Gürler A, Boyvat A (2002)** *The prevalence of Behcet's disease above the the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey*, Ophtalmic Epidemiol, 9,325-331.
- Janero DR (2001)** *Nutritional aspects of nitric oxide: human health implications and therapeutic opportunities*, Nutrition, 17,896-903.
- Johanson LH, Borg, LAH (1998)** *Aspectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples*, Anal Biochem,174, 331-336.
- Jorizzo JL, Rgers RS (1989)** *Behçet's disease*, J Am Acad Dermatol, 23 ,738-741.
- Jorizzo JL (1992)** *Dermatology*, 3. baskı, Philadelphia, W.B. Saunders Company 577-593.

- Kandi B, Cicek D, Ilhan N (2007)** *Vitamin levels in Behçet's disease*, J Dermatolog Treat, 18(2),69-75.
- Karıncaoğlu Y, Batcıoğlu K, Erdem T, Esrefoğlu M, Genç M (2005)** *The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis*, J Oral Pathol Med, 34, 7–12.
- Karlıdağ R, Evereklioğlu C, Ünal S, Sipahi B, Er H, Yoloğlu S (2001)** *Behçet Hastalarında Stresli Yaşam Olayları ve Başa Çıkma Yöntemleri İle Hastalık Belirtileri Arasındaki İlişkinin Araştırılması*, Türk Psikiyatri Dergisi, 12(3),203-209.
- Katz J,Langevitz P, Shemer J, et al (1994)** *Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: An open trial*, J Am Acad Dermatol, 31, 459-461.
- Kılıç SŞ, Demirbaş T (2005)** *Tekrarlayan Aftöz Stomatit*, Güncel Pediatri, 4,107-111.
- Kirschbaum C, Klauner T, Filipp SH, Hellhammer DH(1995)** *Sex-specific effects of social support on cortisol and subjective responses to acute psychological stress*, Psychosom Med, 57,23-31.
- Kiraz S, Ertenli I, Calguneri M, et al (2001)** *Interactions of nitric oxide and superoxide dismutase in Behçet's disease*, Clin Exp Rheumatol, 19 (Suppl 24),25-29.
- Klipper JH, Dieppe AP (1994)** *Behçet's Syndrome*, Rheumatol, 1,6.
- Kone PI, Geisler I, Weschler B (1999)** *Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands*, J Pediatr, 135,89-93.
- Kose K, Yazici C, Cambay N et al (2002)** *Lipid peroxidation and erythrocyte antioxidant enzymes in patients with Behçet's disease*, Tohoku J Exp Med, 197,9–16.
- Kotter I, Durk H, Saal J, Fierlbeck G, Pleyer U, Ziehut M (1996)** *Therapy of Behçet's disease*, Ger J Ophthalmol, 5,92-97.
- Kotter I, Günaydın I, Zierhut M, Subiger N (2004)** *Behçet's disease*, Semin Arthritis Rheum, 33,320-325.

- Kour H, Perkins MJ (1991)** *The free radical chemistry of food additives*, In Ed: Arvoma O.I, Halliwell B. Free radicals and food additives, New York.
- Kutay V, Yakut C, Ekim H (2004)** *Rupture of the abdominal aorta in a 13-yearold girl secondary to Behçet's disease*, J Vasc surgery, 39,901-902.
- Kuyumcu A, Düzgün AP, Ozmen MM, Besler T (2004)** *Travma ve enfeksiyonda nitrik oksidin rolü*, Ulusal Travma Derg, 10(3),149-159.
- Kuyvenhoven JP, Veenendaal RA, Vandenbroucke JP (1999)** *Peptic ulcer bleeding: interaction between non-steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori infection, and the ABO blood group system*, Scand J Gastroenterol, 34(11),1082-1086.
- Kvam E, Gjerdet NR, Bondevik O (1987)** *Travmatic ulcers and pain during ortodontic treatment*, Community Dent Oral Epidemiol, 15, 104-107.
- Lai YK, Lee WC, Hu CH, Hammond GL (1996)** *The mitochondria are recognition organelles of cell stress*, J Surg Res, 62,90-94.
- Lee LA (2001)** *Behcet disease*, Semin Cutan Med Surg, 20(1),53-57.
- Leggott PJ (1992)** *Oral manifestations of HIV infection in children*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 73,187-192.
- Lehner T, Batchelor JR, Challacombe SJ, Kennedy L(1979)** *An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's syndrome*, Immunology, 37(4),895-900.
- Levinski RJ, Lehner T (1978)** *Circulating soluble immune complexes in recurrent oral ulceration and Behcet's syndrome*, Clin Exp Immunol, 32,193.
- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnalowska A, et al (2003)** *Innate immune system is in recurrent aphthous ulcer pathogenesis*, J Oral Pathol Med, 32,475-481.
- Lincoln J, Hoyle CH, Burnstock G, editors (1997)** *Nitric oxide in health and disease*, Cambridge, Cambridge University Pres.

- Malik GH, Sirwal IA, Pandit KA (1989)** *Behcet's syndrome associated with minimal change glomerulonephritis and renal vein thrombosis*, *Nephron*, 52,87-89.
- Marklund SL (1990)** *Expression of extracellular superoxide dismutase by human cell lines*, *Biochem J*, 15,266(1),213-219.
- Marshall SE (2004)** *Behcet's disease*, *Best Prac Research Clin Rheumatol*, 18,291-311.
- Mason RM, Barnes CG (1969)** *Behçet's syndrome with arthritis*, *Ann Rheum Dis*, 28, 95-103. Alınmıştır, **Avcı A (2004)** *Behçet hastalığında serum prolaktin düzeyleri*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve zührevi Hastalıklar Kliniği.
- Masuda K, Urayama A, Kogure M (1988)** *Double masked trial of cyclosporin in Behcet's disease*, *Lancet*, 1,1093-1095.
- McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM (1996)** *Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis*, *J Oral Pathol Med*, 25,357-359.
- McCord J (1993)** *Human disease, free radicals and the oxidant / antioxidant balance*, *Clin Biochem*, 26,351-357.
- Michaelson JB, Friedlaender MH (1990)** *Behcet's disease*, *Int Ophthalmol Clin*, 30,271-280.
- Mizushima Y (1988)** *Recent research into Behçet's disease*, *Int J Tiss Reac*, 10,59-65. Alınmıştır, **Avcı A (2004)** *Behçet hastalığında serum prolaktin düzeyleri*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve zührevi Hastalıklar Kliniği.
- Mogulkoc N, Burgess MI, Bishop PW (2000)** *Intracardiac thrombus in Behcet's disease: a systematic review*, *Chest*, 118,479-487.
- Mollaoglu M (2000)** *Oral lichen planus: a review*, *Oral Maxillofac Surg*, 8,70-77.
- Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA (1991)** *Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology*, *Pharmacol Res*, 43,109-142

- Nagler RM, Klein I, Zarzhevsky N, Drigues N, Reznick A (2002)** *Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva*, Free Radic Biol Med, 32,268–77.
- Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M, Furukawa A, Sakane T, Mizushima Y (1995)** *Streptococcus oralis* previously identified as uncommon '*Streptococcus sanguis*' in *Behcet's disease*, Arch Oral Biol, 40, 685-690.
- Natanson C (1994)** *Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis*, Ann Intern Med, 120(9),771-778.
- Niwa Y, Ishimoto K, Kanoh T (1990)** *Induction of superoxide dismutase in leukocytes by paraquat: correlation with age and possible predictor of longevity*, Blood, 15;76(4),835-841.
- Nokanshi K, Shichijo T, Yunda K, Kato G, Oba O (2004)** *Left ventricle to pulmonary arterial fistula due to Behçet's disease*, Jpn J thorac Cardiovascular Surgery, 52,135-138.
- Nolan A, Lamey P-J, Milligan KA, Forsyth A (1991)** *Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity*, J Oral Pathol Med, 20, 473-475.
- Noyan T , Şahin I, Şekeroğlu MR, Dülger H (2003)** *Behçet hastalığı*, Yonsei Med J, 44, 771-778.
- Odom RB,James WD, Berger TG (2000)** *Diseases of the Skin, 9th edn*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1006-1007.
- O'Duffy JD (1974)** *Suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease*, J Rheumatol, 3,18.
- Alınmıştır, **Avcı A (2004)** *Behçet hastalığında serum prolaktin düzeyleri*, Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Haseki Hastanesi Deri ve zührevi Hastalıklar Kliniği.
- O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP (1984)** *Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease*, Am J Med, 76,75-84.
- O'Duffy JD (1990)** *Vasculitis in Behcet's disease*, Rheum Dis Clin North Am, 16,423-431.

- O'Duffy JD (1993)** *Pulmonary involvement in Behcet's disease*, Eur Respir J, 6:936-937.
- Ohashi M, Iwase M, Naguma M (1999)** *Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal disease*, J Oral Pathol Med, 28,355-359.
- Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y (2003)** *Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis*, Dent Mater J, 22(1),21-29.
- Orem A, Efe H, Deger O, Cimsit G, Uydu HA, Vanizor B (1997)** *Relationship between lipid peroxidation and disease activity in patients with Behcet's disease*, Journal of Dermatological Science, 16,11-16.
- Orem A, Vanizor B, Cimsit G et al (1999)** *Decreased nitric oxide production in patients with Behcet's disease*, Dermatology, 198,33–36.
- Orem A, Erturk M, Cimsit G, Kural BV (2004)** *Behçet's disease*, Med Princ Practise, 13, 35-38.
- Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, Maksimoto T, Kano K, Kasami T, Nagaya T (1993)** *Clinical study on Behcet's syndrome*, Ann Rheum Dis, 22, 36.
- Özbalkan Z, Bilgen ŞA (2006)** *Behçet Hastalığı*, Hacettepe Tıp Dergisi, 37,14-20.
- Özenirler S, Tuncer C, Ongun CÖ, Altan N, Kandilci U (1994)** *Activity of Superoxide Dismutase in Erythrocyte of Nonalcoholic Chronic Liver Diseases*, General Pharmacology, 25(7), 1349-1351.
- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S (1987)** *Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelial-derived relaxing factor*, Nature, 327,524-526.
- Pang JF (1992)** *Relation between treatment with traditional Chinese medicine for Recurrent aphthous ulcer and human zinc and copper*, Zhonggo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 12, 280-282.
- Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M (2002)** *Serum iron, ferritin, folic acid and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis*. JEADV, 16,66–67.

- Porter SR, Scully C (1991)** *Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management.* Clin Exp Dermatol, 16,235-243.
- Porter SR, Scully C, Pedersen A (1998)** *Recurrent aphthous stomatitis,* Crit Rev Oral Biol Med, 9:306–321.
- Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C (2000)** *Recurrent aphthous stomatitis,* Clin Dermatol, 18(5),569-578.
- Pugliese PT (1998)** *The skin's antioxidant systems,* Dermatol Nursing, 10,401–146.
- Rees TD, Binnie WH (1996)** *Recurrent aphthous stomatitis,* Dermatol Clin, 14,243-256.
- Rogers RS (1997)** *Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behcet's disease,* Yonsei Med J, 38(6),370-379.
- Sakane T, Suzuki N, Ueda Y, Takada S, Murakawa Y, Hoshino T, Niwa Y, Tsunematsu T (1986)** *Analysis of interleukin 2 activity in patients with Behcet's disease,* Arthritis Rheum, 29,371.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G (1999)** *Behcet's disease,* N Engl J Med, 341,1284-1291.
- Sakane T, Takeno M (2000)** *Novel approaches to Behcet's disease,* Exp Opin Invest Drugs, 9,1993–2005.
- Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A (2005)** *Assessment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent apthous ulceration,* Tohoku J Exp Med, 206,305-312.
- Sarela AI, Mathie RT (1996)** **The role of nitric oxide in surgical practise,** Surgery,14,154-156.
- Schaffer MR, Tantry U, van Wesep RA, Barbul A (1997)** *Nitric oxide metabolism in wounds,* J Surg Res, 71,25-31.

- Schimitz HU, Knop J (1984)** Evidence for an endothelial cell dysfunction in association with Behcet's disease. *Thromb Res*, 34,277. Alınmıştır, **Soy M (2001)** Behçet Hastalığı, Ç.Ü.Sağlık Bil. Derg, 16(2),57-63.
- Scully C, MacFadyen EE, Campbell A (1982)** *Orofacial manifestations in cyclic neutropenia*, Br J Oral Surg, 20,96-101.
- Scully C, El-Kom M (1985)** Lichen planus: review and update on pathogenesis, J Oral Pathol, 14,431-458.
- Scully C, Gorsky M, Lozada FN (2003)** *The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach*, J Am Dent Assoc, 134(2),200-207.
- Sepici AD, Ozkan Y, Yardim SA, Kaymak GK, Onder M, Simşek B (2006)** *The between total antioxidant status and oxidative stress in Behçet's disease*. Rheumatol Int, 26(11),1005-1009.
- Serafini M, Del Rio D (2004)** *Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the Total Antioxidant Capacity the right tool?*, Redox Rep, 9(3),145-152.
- Sezer N (1957)** *The isolation of a virus as the cause of Behcet's disease*, Am J Ophthalmol, 80,636. Alınmıştır, **Soy M (2001)** Behçet Hastalığı, Ç.Ü.Sağlık Bil. Derg, 16(2),57-63.
- Shapiro S, Olsson DL, Chellemi SJ (1970)** *The association between smoking and aphthous ulcers*, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 30, 624-630.
- Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M (2000)** *Recurrent aphthous stomatitis*, Quintessence Int, 31(2),95-112.
- Slomiany BL, Piotrowski J, Piotrowski E, Slomiany A (1998)** *Activation of apoptotic caspase-3 and NOS2 in buccal mucosa with chronic alcohol ingestion*, J Biochem Mol Biol Int, 45,1199-1209.



- Slomiany BL, Slomiany A (2001)** *Non-steroidal anti-inflammatory drugs impair oral mucosal repair by eliciting disturbances in endothelin-converting enzyme-1 and constitutive nitric oxide synthase*, J Physiol Pharmacol, 52,81-92.
- Soy M (2001)** Behçet Hastalığı, Ç.Ü.Sağlık Bil Derg, 16(2),57-63.
- Stanley HR (1972)** *Aphthous lesions*, Oral Surg, 33,407-416.
- Stoopler ET, Sollectio TP (2003)** *Recurrent aphthous stomatitis. Update for the general practitioner*, N Y State Dent J, 69(2),27-29.
- Stryer L (1988)** *Molecular basis of visual excitation*, Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 53(1),283-294.
- Stuehr DJ, Griffith OW (1992)** Mammalian nitric oxide synthases, Adv Enzymol, 65,287-331.
- Sun A, Chia JS, Chiang CP (2002)** *Increased proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and T cells to Streptococcus mutans and glucosyltransferase D antigens in the exacerbation stage of recurrent aphthous ulcerations*, J Formos Med Assoc, 101(8),560- 566.
- Şimşek H, Dündar S, Telatar H (1991)** *Treatment of Behçet's disease with indometazin*, Int J Dermatol, 30,54-57.
- Tabak LA (2001)** *A revolution in biomedical assesment: the development of salivary diagnostics*, J Dent Educ, 65,1335-1339.
- Tamir S, Tanenbaum SR (1996)** *The role of nitric oxide (NO) in the carcinogenic process*, Biochim Biophys Acta, 1288,31-36.
- Tanyeri H (2000)** *Oral Mukozanın İmmünolojik Hastalıkları ve Tedavileri*, 1. baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 18-29.
- Taylor DE, Kantrow SP, Piantadosi CA (1998)** *Mitochondrial respiration after sepsis and prolonged hypoxia*, Am J Physiol, 275,139-144.

- Taysi S, Demircan B, Akdeniz N, Atasoy M, Sari RA (2007)** *Oxidant/antioxidant status in men with Behçet's disease*, Clin Rheumatol, 26(3),418-422.
- Thylstrup A, Fejerskov O (1986)** *Textbook of Cariology*, Munksgaard, Copenhagen.
- Tilliss TS, McDowell JD (2002)** *Differential diagnosis: is it herpes or aphthous?*, J Contemp Dent Pract, 3(1),1-15.
- Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydem R, Gürler A, Tüzüner A, et al (2000)** *Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease*. J Rheumatol, 27,2849-2854.
- Tsuchiya T, Kishimoto J, Koyama J, Ozawa T (1997)** *Modulatory effect of L-NAME, a specific nitric oxide synthase (NOS) inhibitor or stres-induced changes in plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone levels in rats: physiological significance of stres-induced NOS activation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, Brain Res, 776,68-74.
- Tsuyoshi S, Mitsuhiro T, Noboru S, Goro I (2002)** *Behçet's disease*, Journal Rheumatology, 12,134-136.
- Tüzün Y, Kotağyan A, Aydemir EH, Baransu O (1985)** *Dermatoloji*, 1. Baskı. İstanbul, 393-398.
- Unuvar AU (1993)** *Cyclophosphamide treatment in Behçet's disease*, Rheumatology, 23-25.
- Ünal M, Yildirim SV, Akbaba M (2001)** *A recurrent aphthous stomatitis case due to paediatric Behcet's disease*, J Laryngol Otol, 115(7),576-577.
- Ünür M, Onur ÖD (2003)** *Ağız Hastalıklarının Teşhis ve Tedavisi*, 1. baskı, İstanbul, 47-51.
- Vanhale HM, Rogers RS, Doyle JA, Schroeter AL (1981)** *Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis*, Arch Dermatol, 117, 779-781.

- Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR (1999)** *Behcet's disease, the silk road and HLA-B51*, Tissue Antigens 54,213-220.
- Victoria JMN, Kalapothakis E, Silva JFC, and Gomez RS (2003)** *Helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous stomatitis*, J Oral Pathol Med, 32,219-223.
- Volk T, Ioannidis I, Hensel M, De Groot H, Kox WJ (1995)** *Endotelial damage induced by nitric oxide: synergism with reactive oxygen species*, Biochem Biophys Res Commun, 213,196-203.
- Wechsler B, Mertani EB, Le Hoang P (1986)** *Cyclosporin A is effective, but not safe, in the management of Behcet's disease*, Arthritis Rheum, 29,574-575.
- Wen-I Lee , Mei-Hui Yang , Kam-Fai Lee , Li-Chen Chen , Syh-Jae Lin , Kuo-Wei Yeh, et al (1999)** *PFAPA Syndrome (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*, Clin Rheumatol, 18(3),207-213.
- Wheeler CR, Salzman, JA, Elsayed NM., et al (1990)** *Automated assays for superoxide dismutase, catalase glutathioneperoxidase, and glutathione reductase activity*, Anal Biochem 184, 193-199.
- Woo SB, Sonis ST (1996)** *Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment*. J Am Dent Assoc, 127,1202-1213.
- Yazıcı H, Tuzlacı M, Yurdakul S (1981)** *A controlled survey of sacroiliitis in Behcet's disease*, Ann Rheum Dis, 40,558-559.
- Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H et al (1984)** *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behcet's syndrome*, Ann Rheum Dis, 43,783-789.
- Yazıcı H (1987)** *Behcet's syndrome: a personal view*, Clin Exp Rheumatol, 5,1-3.
- Yazıcı H, Pazarlı H, Barnes CG (1990)** *A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome*, N Engl J Med, 322,281-285.

- Yazıcı H (1997)** *Behçet hastalığı tedavisi*. Aktüel Tıp Dergisi, 2,16-118.
- Yazıcı H, Yurdakul S, Hamuryudan V (1999)**. *The management of Behcet's syndrome: how are we doing?*, Clin Exp Rheumatol, 17,145-147.
- Yardım AS, Sepici A, Özkan Y, Torun M, Şimşek B, Sepici V (2004)** *Oxidation of Uric Acid in Rheumatoid Arthritis: Is Allontoin a Marker of Oxidative Stress?*, Free Radical Research, 38(6), 623-628.
- Yardım AS, Sepici A, Özkan Y, Şimşek B, Sepici V (2006)** *Evaluation of allantoin levels as a new marker of oxidative stress in Behçet's Disease*, Scand J Rheumatol, 35(1), 61-64.
- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Doguc D (2004)** *The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis*, J Dermatol, 31,983-988.
- Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, Duman S, Aydın P (2002)** *Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease*, 22,330-335.
- Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, Kotake S, Isogai E, Ohno S, Araki Y, Oguma K (1992)** *Antibody response to oral streptococci in Behcet's disease*. Microbiol Immunol, 36, 815-822.
- Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda HTI (1991)** *Close association of Streptococcus sanguis and Behcet's disease*. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 95, 1261-1267.
- Yurdakul S, Tüzüner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazıcı H (1990)** *Amyloidosis in Behcet's syndrome*, Arthritis Rheum, 33,1586-1589.
- Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyazgan Y, Yazıcı H (1998)** *Dermatoloji*, 2.baskı, İstanbul, 393-399.
- Zoubulis CC, Kotter I, Djawari D (1997)** *Epidemiological features of Adamantiades Behcet's disease in Germany and in Europe*, Yonsei Medical Journal, 38,411-422.

**Zunt SL (2003)** *Recurrent aphthous stomatitis*, *Dermatol Clin*, 21(1),33-39.

## 9. EKLER

### 9.1. Anamnez Formu

1- Hastanın Adı Soyadı	2- Yaşı:	
3- Cinsiyeti:                      Mesleği:	Eğitim Durumu:	
4- Sigara içiyor / içmiyor		
5- Sistemik herhangi bir hastalığı var mı:		
6- Behçet Hastalığı / Rekürrent Aftöz Stomatit:		
7- Hastalığın ne zaman teşhis edildiği:		
8- Ne zamandır tedavi gördüğü:		
9- Behçet hastaları için lezyonun nerede görüldüğü:		
<input checked="" type="checkbox"/> Oral bölgede lezyon		
Major aft (>1 cm)	Minör aft (<1 cm)	Herpetiform aft
Lokalizasyonu:		
<input checked="" type="checkbox"/> Genital bölgede lezyon		
<input checked="" type="checkbox"/> Göz tutulumu		
<input checked="" type="checkbox"/> Deri lezyonu: EN (Eritema Nodosum		
<input checked="" type="checkbox"/> AE (Akneiform Erupsiyon)		
<input checked="" type="checkbox"/> Paterji + / -		
- Behçet hastalığı için diğer bulgular:		
<input checked="" type="checkbox"/> Tromboflebit :YT (Yüzeyel tromboflebit)		
<input checked="" type="checkbox"/> DT (Derin tromboflebit)		
<input checked="" type="checkbox"/> Artralji		
<input checked="" type="checkbox"/> Baş ağrısı		
10- Aktif lezyonu var mı:		
11- Kullandıkları ilaçlar:		

## 10. ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Konya'da doğdu. İlkokul öğrenimini Konya'da, ortaokul ve lise öğrenimini ise Antalya'da tamamladı. 1997 yılında Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesini kazandı ve 2002 yılında mezun oldu. Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıklar ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2003 yılında doktora eğitimine başladı. İngilizce bilmektedir.

## 11. TEŞEKKÜR

Maddi ve manevi desteklerini hep yanımda hissettiğim aileme; tez çalışmam süresince destek ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI'na; çalışmamın materyal metot kısmındaki katkılarından dolayı Sayın Dr. Recep DURSUN ve Dr Sema YAZAR'a; biyokimyasal analizlerinin değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Sayın Yrd Doç Dr Semahat KÜÇÜKKOLBAŞI'na; örneklerin alınmasında ve saklanmasıdaki yardımlarından dolayı Sayın Havva GÜVEN, Nimet CELEPCİ, Niyazi DÜNDAR ve Buket BOZKURT'a en içten duygularıyla teşekkür ederim. Bir kaza sonucu aramızdan ayrılan değerli hocam Sayın Doç. Dr. M. Necip MUTLU'yu saygı ve rahmetle anıyorum.