

## Aftöz Ülserli Bireylerin Serum MannoZ Bağlayıcı Lektin Düzeyleri

### Mannose-Binding Lectin Serum Levels in Aphthous Ulcers

Özgün ÖZÇAKA<sup>1</sup>Nurgün BIÇAKÇI<sup>1</sup>Ayşe NALBANTSOY<sup>2</sup>Timur KÖSE<sup>3</sup>

Ege Üniversitesi, <sup>1</sup>Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji AD, <sup>2</sup>Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, <sup>3</sup>Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD; İZMİR

#### Özet

**Amaç:** Doğal bağışıklık sisteminde kilit rol oynayan C tipi serum lektini olan mannoz bağlayıcı lektinin (MBL) serum düzeyinin düşük olması enfeksiyon riskini artırırken, tekrarlayan enfeksiyonların görülmesine de neden olmaktadır. Bakteriyel ve enfeksiyöz ajanlara yüksek oranda bağlanan MBL, spesifik antikor cevaptan önce serumda bulunur. Bu çalışmada, periodontal olarak sağlıklı bireylerde rekürrent aftöz ülserler (RAÜ) ile serum MBL düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya periodontal olarak sağlıklı 17 aftöz ülserli ve 17 aftöz ülseri olmayan, toplam 34 gönüllü dâhil edildi. Çalışma grubunun %23,5'i ağır sigara içicisi ( $\geq 10$  sigara/gün) ve %47'si kadın bireylerden oluştu. Bireylerin serum MBL düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü.

**Bulgular:** Serum MBL düzeyi rekürrent aftöz ülserli bireylerde aftöz ülseri olmayan bireylere göre anlamlı seviyede yüksek bulundu ( $1,79 \pm 0,88$  ng/ml,  $1,11 \pm 0,91$  ng/ml), ( $p < 0,05$ ). Ayrıca sigara içenlerin serum MBL düzeylerinde anlamlı bir artış bulunurken ( $p = 0,24$ ), bu bireylerde ülserasyon görülme oranındaki azalma da anlamlı bulundu ( $p = 0,024$ ). Bireylerin serum MBL düzeyleri ile yaş ve cinsiyet arasında ise bir ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın bulguları, MBL'nin rekürrent aftöz ülserlerin patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** MannoZ bağlayıcı lektin, RAÜ, ELISA

#### Abstract

**Objective:** Mannose-binding lectin (MBL) is a C-type serum lectin that plays a key role in the innate immune response. Changes in MBL serum levels are related with recurrent infections. Before the development of a specific antibody response, MBL is already present in serum, and has a broad spectrum of binding to bacterial and infectious agents. The aim of the present study was to analyze the MBL serum levels in periodontally healthy subjects with recurrent aphthous ulcer (RAU).

**Methods:** Thirty four periodontally healthy volunteers consisting of; 17 RAU patients and 17 subjects without RAU were included to the study. 23.5% of subjects were heavy smokers ( $\geq 10$  cigarettes/day) and 47% of them being female. The serum levels of MBL were measured by ELISA.

**Results:** The MBL serum levels were significantly higher in the RAU patients compared to the subjects without RAU ( $1.79 \pm 0.88$  ng/ml,  $1.11 \pm 0.91$  ng/ml) ( $p < 0.05$ ). Also MBL serum levels were significantly increased in the smokers ( $p = 0.24$ ); there were significant decrease in the ratio of RAS occurrence in the smokers ( $p = 0.024$ ). There were no correlations between the MBL serum levels, age and sex ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Based on the findings of the present study, MBL could play some role in the pathogenesis of RAU.

**Keywords:** Mannose-Binding Lectin, RAU, ELISA

#### Giriş

Ağız mukozası hastalıklarından en yaygın olarak görülen rekürrent aftöz ülserler, genellikle

ağrılı, eritematöz bir halka ile çevrili, sarımsı gri renkte fibromembranöz bir tabaka ile kaplı siğ ve yuvarlak ülserlerdir. Tek veya çoklu olarak gözlenebilen aftöz ülserler, genellikle hareketli

ve keratinize olmayan mukozanın bulunduğu labial ve bukkal mukozaya, ağız tabanı ve dil kenarında görülürler.<sup>1-3</sup> Etkilenen alanların minör tükürük bezlerinden zengin olduğu ve bu bezlerin az olduğu veya bulunmadığı alanlarda aftöz ülserlerin oluşmadıkları gösterilmiştir.<sup>2,5</sup> Aftöz ülserlerin şekilleri buldukları yere göre de değişiklikler gösterebilmektedir. Bukkal ve labial mukozada genellikle yuvarlak lezyonlar oluşurken, forniksdeki lezyonlar oval ve lineer şekil gösterirler.<sup>2-4</sup>

Rekürrent aftöz ülserlerin Cooke'un<sup>5</sup> yaptığı sınıflandırmaya göre üç tipi bulunmaktadır.

Minör aftöz ülserler; 2-4 mm çapında, daha çok yanak ve dil kenarında yuvarlak veya oval, gözle görülebilen lezyonlardır. 5-10 günde skar bırakmadan iyileşirler.

Majör aftöz ülserler; 10 mm den daha büyük çaplı, daha çok dil sırtı ve orofarinks tutan, genellikle tek, derin ülserlerle karakterizedirler. 10-30 günde skar bırakmadan iyileşirler

Herpetiform aftöz ülserler ise yaklaşık 1-2 mm. çaplı, ağızın her yerinde aynı anda çok sayıda özellikle de dilin ventrumunda görülürler. Daha çok kadınlarda görülen ülserlerdir. 7-10 günde bazen skar bırakarak iyileşirler.<sup>6-8</sup>

Çok sık görülen bir patoloji olmasına karşın, etiyojisi konusunda ortak bir görüşe varılamamıştır. Patogenezinde bir çok lokal ve sistemik faktörlerin etkili olması aftöz ülserlere yönelik kesin ve etkin bir spesifik tedavinin bulunmasını güçleştirmektedir.<sup>9</sup> Ayrıca klinikte sık karşılaşılan aftöz lezyonları Behçet hastalığında görülen rekürrent aftöz lezyonlardan ayırt etmek oldukça güçtür; çünkü Behçet hastalığında görülen rekürrent aftöz lezyonlar hastalığın en erken bulgusu olarak diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıkabilmektedir. Klinik RAÜ ile Behçet hastalığının da gözlenen RAÜ ayırımının yapılmasında Behçet hastalığının ayırıcı tanısının konulmasında en sık çalışılan genetik lokus olan insan lökosit antijen kompleksi (HLA-B) polimorfizminin araştırılması son yıllarda ayırıcı tanı olarak kullanılsa da, HLA-B allellerinin has-

talığa eğilimi hangi mekanizmalarla ortaya çıkardığı bilinmemekte; bunun dışında Behçet hastalığının sık görüldüğü toplumlarda HLA B51 prevalansının beklenenden az görülmesi ve HLA B51 negatif olguların da bulunması primer bir ilişkiden çok başka genetik faktörlerin de etkili olduğu kompleks mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. İnanç ve ark.'larının<sup>10</sup> Behçet hastalığında serum MBL düzeylerini araştırdıkları çalışmaların da, serum MBL düzeylerinin düşüklüğüne bağlı olarak hastalık şiddetinin arttığını belirtmişlerdir. Ancak ağızlarında aftöz lezyon görülen Behçet hastalarının yalnızca %27'sinde HLA B51'in pozitif bulunması RAÜ ile hastalık ilişkisi ve hastalık teşhisinde genetik faktörlerin yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bununla beraber, HLA B51 pozitif olan bireylerde hastalığın ağır seyrettiği görüşü kabul görmektedir.<sup>11,12</sup>

Aftöz ülserlerde immün sistemin aktivasyonu gözlenmektedir. Bu ülserlerde baskın hücre olan nötrofillerin lezyon bölgesine immünoglobulinler gibi ağız mukozası immün kompleks ürünlerinin aktivasyonu sonucunda geldiği belirtilmektedir.<sup>9</sup>

Kompleman aktivasyonunda klasik ve alternatif yolların yanı sıra, diğer bir yol olan lektin yolu doğal immün yanıtın önemli bileşenlerinden biridir.<sup>13</sup> Karaciğerden sentezlenen C-tipi (kalsiyuma bağımlı) serum lektin proteini olan mannoz bağlayıcı lektin (MBL), antikor aktivasyonundan bağımsız olarak, patojen mikroorganizmalara yapışarak kompleman sistemini aktive eden immün sistemin ilk savunma hattıdır.<sup>14</sup> MBL, patojen mikroorganizmalarda görülen yüksek yoğunluklu mannoz ve N-asetilglukozamin şeker yapılarına yapışmasını takiben yapısal değişime giderek MASP1 ve MASP2 (*MBL-associated serine proteases*; MBL-ilişkili serin proteazlar) aktivasyonu gerçekleşir. C4 ve C2'nin aktivasyonundan sorumlu olan MASP1 ve MASP2, klasik yolda oluşan enzim ile aynı yapıya sahip C3 konvertaz enzimini oluştururlar. Daha sonra klasik yol ile ortak şekilde ilerler ve olay yine bakterinin lizisi ile sonuçlanır.<sup>15</sup>

Yapılan kaynak taramasında serum MBL düzeyinin romatoid artrit, menenjit, sistemik lupus eritematosus,<sup>16,17</sup> tüberküloz<sup>18</sup> ve kistik fibrozis<sup>19</sup> gibi bir çok enflamatuvar hastalıkla ilişkisi üzerine çok sayıda çalışmanın bulunduğu, buna karşın anormal immün yanıt ile görülen kronik enflamatuvar bir hastalık olan RAÜ ile sınırlı sayıda çalışma olduğu saptandı.<sup>20</sup> Araştırmalar MBL'nin RAÜ patogeneziindeki rolünün açıklanması ile RAÜ ile doğal bağışıklık sisteminin ilişkisinin doğrulanacağını ileri sürmektedir.<sup>21,22</sup>

Bu doğrultuda biz de çalışmamızda periodontal olarak sağlıklı RAÜ'lü bireylerin serum MBL düzeyleri ile RAÜ gelişimi arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'ne çeşitli nedenlerle başvuran periodontal sağlıklı, yaşları 23 ve 47 arasında değişen (ortalama  $32,06 \pm 8,76$  yıl) 7 kadın, 10 erkek toplam 17 aftöz ülserli birey ile yaşları 26 ve 50 arasında değişen (ortalama  $34,94 \pm 7,70$  yıl) 9 kadın, 8 erkek 17 aftöz ülserli birey dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilen bireylerde; şeker hastalığı, miyokard enfarktüsü, anjina rahatsızlığı ve Behçet hastalığı olmaması, halen herhangi bir antiinflamatuvar ve immünosupresif ilaç kullanmıyor olması ve son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmamış olması ile son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olması koşulu arandı. Hamile ve emzirme döneminde olan kadınlar çalışmaya dâhil edilmedi. Bireylerin sigara kullanma alışkanlıkları kaydedildi. Günde 10 ve üzeri sigara kullananlar aktif sigara kullanıcısı olarak değerlendirildi.

Araştırma başlangıcında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı alındı (Onay No, Tarih:05-7/8, 01/07/2005). Çalışmaya dâhil olma kriterlerine uyan bireylere, araştırmanın amacı ve yöntemi hakkında bilgi verildikten sonra, onayları alınarak gönüllü olur formu imzalatıldı.

Araştırmaya katılan ağızlarında her ay en az 1 minör veya majör aftöz lezyon görülen bireylerden, ülserasyonun aktif olduğu dönemde ve lezyon görülmeyen bireylerden hemogram tüplerine 4 ml. venöz kan örnekleri alındı. Örnekler santrifüj edilip serumları ayrıştırıldıktan sonra analizlerin yapılacağı tarihe kadar  $-40^{\circ}\text{C}$  de saklandı.

Bireylerin serum MBL düzeyleri, Ege Üniversitesi Biyomühendislik Bölümü Hayvan Hücre Kültürü Laboratuvarında MBL Oligomer ELISA kiti (Kit 029) (Antibody Shop, Gentofte, Denmark) kullanılarak saptandı.

Serum MBL düzeyleri ile yaş, cinsiyet ve sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile RAÜ ile MBL düzeyleri arasındaki ilişki ise Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmaya katılan bireylerin demografik verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Ağızlarında ülserasyon gözlenen erkeklerde serum MBL düzeyinin kadınlara göre daha düşük olduğu bulunmakla birlikte ( $1,44 \pm 1,13$  ng/ml,  $1,78 \pm 0,87$  ng/ml) serum MBL düzeylerindeki bu farklılık açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p=0.492$ ).

Yaş ile aftöz ülserler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde de yine anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0.15$ ). Çalışmamızda ülserasyon gözlenen bireylerin serum MBL düzeyi, ülserasyon görülmeyen bireylere oranla daha yüksektir. Bu sonuç ise istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.04$ ).

Çalışmaya katılan tüm bireylerin %29,4'ünü sigara içen bireyler oluşturmaktadır. Bu bireylerden %11,8'ini sigara içenlerin oluşturduğu RAÜ grubunda serum MBL düzeyleri  $2,56 \pm 0,12$  ng/ml, sigara içmeyen bireylerde ise  $1,45 \pm 1,01$  ng/ml olarak saptandı. Sigara içenlerin serum MBL düzeyindeki bu artış anlamlı bulundu ( $p=0.024$ ). Ayrıca sigara içen bireylerde, sigara içmeyen bireylere oranla ülserasyon görülme düzeyindeki azalma da anlamlıydı ( $p=0.024$ )(Tablo 2).

**Tablo 1.** Grupların demografik verileri

	RAÜ (-) n=17	RAÜ (+) n=17
Sigara %	47,1	11,8
Yaş	34,94 ± 7,70	32,06 ± 8,76
Cinsiyet E/K	8/9	10/7

RAÜ (-) : Rekürrent aftöz ülserasyon görülmeyen grup

RAÜ (+) : Rekürrent aftöz ülserasyon görülen grup

**Tablo 2.** Grupların serum MBL düzeyleri

	RAÜ (+) grubu serum MBL düzeyleri (ng/ml)	RAÜ (-) grubu serum MBL düzeyleri (ng/ml)	p
Ortalama değerleri	1,79 ± 0,88	1,11 ± 0,91	0,044
Sigara	(+) 2,56 ± 0,12	1,40 ± 1,22	0,024
	(-) 1,45 ± 1,01	1,21 ± 0,84	
Cinsiyet	E 1,44 ± 1,13	1,75 ± 1,02	0,492
	K 1,78 ± 0,87	0,91 ± 0,87	

RAÜ (-) : Rekürrent aftöz ülserasyon görülmeyen grup

RAÜ (+) : Rekürrent aftöz ülserasyon görülen grup

(+) : Sigara içen

(-) : Sigara içmeyen

E: Erkek

K: Kadın

## Tartışma

Çalışmadaki ülserasyon gözlenen bireylerin, ülserasyon görülmeyen bireylere oranla serum MBL düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu ( $p=0,04$ ). Bu sonuç Lewkowicz ve ark.'larının<sup>20</sup> sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda sigara içen bireylerde RAÜ görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde az olduğu saptandı ( $p=0,024$ ). Bu sonuç da, daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.<sup>22,23,24</sup> Sigaranın RAÜ prevalansını hangi mekanizmalar aracılığı ile azalttığı konusuna henüz bir açıklık getirilememişse de sigaranın Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> oranına etki ettiği ve Th1 yanıtı (hücrel immün yanıtı) baskılayarak enfeksiyonlara duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir.<sup>25,26</sup>

RAÜ'in cinsiyetler arası farklılığı konusunda kaynaklarda farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar kadınlarda ülserasyon görülme sıklığının erkeklere göre daha fazla olduğunu belirtirken,<sup>27,28</sup> erkeklerde ülserasyonun görülme prevalansının yüksek olduğunu ileri süren bir çalışma bulunmaktadır.<sup>29</sup>

Çalışmamızda erkeklerdeki serum MBL düzeyinin kadınlara göre daha düşük saptanmış olmasına karşın, cinsiyetler arası bu farklılık anlamlı bulunamadı ( $p=0,492$ ). Bu sonucun birey sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Araştırmacılar kaynaklardaki bu farklılığın kadınların ağrı eşiklerinin erkeklere oranla daha düşük olması nedeniyle, kliniğe başvuran kadın hastaların daha fazla olmasından kaynaklandığını da ileri sürmektedirler.<sup>30</sup>

Yaş ile ülserasyonlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, anlamlı bir sonuç bulunamadı ( $p=0,15$ ). Kaynaklarda genç bireylerde RAÜ görülme sıklığının daha fazla olduğu, ancak yaşın ilerlemesiyle beraber öğrencilik yıllarının getirdiği stresin azalması ve aile yaşamının stabilize olmasının yanında, maddi ve mesleki hedeflere ulaşılmasına da bağlı olarak görülme sıklığında bir azalma olduğu belirtilmektedir.<sup>27</sup>

Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızda serum MBL düzeyinin rekürrent aftöz ülserli bireylerde anlamlı seviyede yüksek bulunması, Lewkowicz ve ark.'larının<sup>20</sup> yaptıkları çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak bazı araştırmacılar tarafından her ne kadar serum MBL düzeyindeki yetersizliğe bağlı olarak enfeksiyona yatkınlık ve tekrarlayan enfeksiyonların görüldüğü belirtilse de,<sup>21,31</sup> enfeksiyon sonrasında serum MBL düzeyinde bir artışın da gözleendiği ileri sürülmektedir.<sup>31,32</sup> Kaynaklardaki bu çelişkilerin de açığa çıkarılması amacıyla, bireylerin aktif ülserasyonlu dönemleri dışında remisyon dönemlerinde de serum örneklerinin değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca çalışma gruplarımızda minör veya majör ülserasyonlar olarak bir ayırım yapılmamıştır. O nedenle de ayrı bir grup olarak yalnızca majör ülserasyonlu hastaların serum MBL düzeylerinin belirlenmesi gerektiğine de inanıyoruz.

Çalışmaya Behçet hastalığı uluslar arası çalışma grubu tanı kriterleri<sup>33</sup> göz önünde bulundurularak sağlıklı olarak kabul ettiğimiz bireyler dâhil edilmiş olsa da aftöz ülserlerin uzun dönemde ortaya çıkabilecek Behçet hastalığının olası ön belirtileri olabileceği düşüncesiyle hastalar tarafımızdan izlenmektedir.

## Sonuç

Rekürrent aftöz ülserlerin etiolojisinde birçok faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bireylerin immün yanıtının rekürrent aftöz ülserasyonların görülmesinde de etkili olduğu dikkate alınarak, ailenin diğer bireylerinin de ülserasyon görülme prevalansı açısından sorgulanmasının RAÜ tedavisinde de yararlı olacağını düşünüyoruz.

Son zamanlarda kaynaklarda lektinlerin tedavi amacıyla özellikle de tümörlü hastalarda kullanılabileceklerine ilişkin bir çok çalışma bulunmakla birlikte, çeşitli hastalıklar nedeniyle oluşabilecek serum MBL düzeyindeki düşüklüğün giderilmesine yönelik MBL replasman tedavisi hakkında kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.<sup>21,52,54</sup> Ancak, özellikle oldukça ağrılı olan ve hastaların günlük yaşam konforlarını kısıtlayan ve remisyon süresi 90 güne kadar uzayabilen majör ülserasyonlu hastalarda<sup>35</sup> yapılacak ileri çalışmaların serum MBL düzeylerinin değerlendirilmesinin ardından MBL replasman tedavisinin gerekli olup olamayacağı konusuna da bir açıklık getirilebileceğine inanıyoruz.

## Kaynaklar

1. Jasmin JR, Muller-Giamarchi M, Jonesco-Benaiche N. Local treatment of minor aphthous ulceration in children. *ASDC J Dent Child* 1993; 60: 26-28.
2. Antoon JW, Miller RL. Aphthous ulcers –A review of the literature on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *JADA* 1998; 101: 803-808 .
3. Francis TC, Rekürrent aphthous stomatitis. *Cutis* 1985; 36: 479-480.
4. Gürdal P. Rekürrent aftöz stomatitlerin tedavisinde kullanılan topikal ajanların lokal doku reaksiyonlarının kıyaslamalı olarak incelenmesi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, İzmir, 1995.
5. Cooke BE. Recurrent oral ulceration. *Br J Dermatol* 1969; 81: 159-161.
6. Kandemir Ş, Bıçakçı N, Tekeşin O, Nergis C, Gökçeler F. Rekürrent aftöz stomatitli (RAS) hastalarda mineral, vitamin eksikliği ve gluten-enteropatisi. *EÜ Dişhek Fak Derg* 1996; 17: 179-186.
7. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1985; 159: 361-367.
8. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 79-86.
9. Wray D, Charon J. Polymorphonuclear neutrophil function in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 392-394.
10. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, Fresko I, Direskeneli H. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in Behcet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 2005; 32: 287-91
11. Kone-Paut I, Geisler I, Weschler B, et al. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in sibs and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135: 89-93.
12. Özbalkan Z, Bilgen ŞA. Behçet hastalığı (Derleme). *Hacettepe Tıp Derg* 2006; 37: 14-20
13. Nakagawa T, Ma BY, Uemura K, Oka S, Kawasaki N, Kawasaki T. Role of mannan-binding protein, MBP, in innate immunity. *Anticancer Res* 2003; 23: 4467-4471.
14. Turner MW. Mannose-Binding Lectin: The Pluripotent Molecule of the Innate Immune System. *Immunol Today* 1996; 17: 532-540.
15. Fujita T. Evolution of the Lectin-Complement Pathway and Its Role in Innate Immunity. *Nature Rev. Immunol* 2002; 2: 346-353.
16. Bathum L, Hansen H, Teisner B, Koch C, Garred P, Rasmussen K, Wang P. Association Between Combined Properdin and Mannose-Binding Lectin Deficiency and Infection with Neisseria Meningitidis. *Mol Immunology* 2006; 43:473-479.
17. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T. Association of Mannose Binding Lectin (MBL) Gene Polymorphism and Serum MBL Concentration with Characteristics and Progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheu Dis* 2005; 64: 311-314.
18. Soborg C, Madsen HO, Andersen AB, Lillebaek T, Kok-Jensen A, Garred P. Mannose-Binding Lectin Polymorphisms in Clinical Tuberculosis. *J Infect* 2003; 88: 777-782.

19. Gabolde M, Hubert D, Guilloud-Bataille M, Lenaerts C, Feingold J, Besmond C. The Mannose Binding Lectin Gene Influences the severity of Chronic Liver Disease in Cystic Fibrosis. *J Med Genet* 2001; 38: 310-311.
20. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Banasik M, Glowacka E, Cedzynski M, Swierzko A, Lauk-Puchala B, Tchorzewski H. Innate Immune System is Implicated in Recurrent Aphthous Ulcer Pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 475-481.
21. Kilpatrick DC. Mannan-Binding Lectin and its Role in Innate Immunity. *Transfusion Med* 2002; 12: 335-351.
22. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 624-30.
23. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-360.
24. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis* 2004; 10: 335-45.
25. Sopori LM, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998; 3: 148-156.
26. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 284-294.
27. Donatsky O. Epidemiologic study on recurrent aphthous ulcerations among 512 Danish dental students. *Community Dent Oral* 1973; 1: 37-40.
28. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States school children: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 243-253.
29. Díaz-Guzmán L, Castellanos JL. Lesions of the oral mucosa. Epidemiological study of 7,297 patients. *Rev ADM*. 1991; 48: 75-80.
30. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003; 101: 259-66.
31. Siassi, M., Hohenberger, W., Reise, J. Mannan-Binding Lectin (MBL) Serum Levels and Post-Operative Infections, *Biochem Soc* 2003; 31: 774-775.
32. Neth, O., Hann, Turner W.M., Klein J.N. Deficiency of Mannose-Binding Lectin and Burden of Infection in Children with Malignancy: A Prospective Study. *Lancet* 2001; 358: 614-18.
33. International Study Group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
34. Seyrek K, Bildik A. Lektinler. *YYÜ. Vet Fak Derg* 2001; 12: 96-100.
35. Brown RS, Bottomley WK. Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae: A case report *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 42-44.

---

**Yazışma Adresi:**

Dt. Özgün ÖZÇAKA  
Ege Üniversitesi,  
Dişhekimliği Fakültesi,  
Periodontoloji AD,  
35100 Bornova, İZMİR  
Tel : (232) 388 11 05  
Faks : (232) 388 03 25  
E-posta : ozgunozcaka@yahoo.com