

Rekürren Aftöz Stomatitlerin Etiyolojisinde Herpes Simpleks Virüs-1, Herpes Simpleks Virüs-2 ve *Chlamydia trachomatis*'in Rolünün Araştırılması

Investigation of the Role of Herpes Simplex Virus-1, Herpes Simplex Virus-2 and *Chlamydia trachomatis* in the Etiology of Recurrent Aphthous Stomatitis

Cem Baysal*, Mustafa Önel**, Emel Bozkaya**, Şükrü Şirin*, Ali Ağaçfidan**

* İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Atf/Cite as: Baysal C, Önel M, Bozkaya E, Şirin Ş, Ağaçfidan A. Rekürren aftöz stomatitlerin etiolojisinde herpes simpleks virüs-1, herpes simpleks virüs-2 ve *chlamydia trachomatis*'in rolünün araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2022;52(3):202-207.

Öz

Amaç: Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral mukozanın en yaygın ülseratif hastalıklardan biridir. Herpes Simpleks Virüs (HSV) RAS'ın etkeni olarak gösterilmiş, ancak etiolojisindeki rolü kesin olarak kanıtlanamamıştır. Bu çalışmada, HSV ve *Chlamydia trachomatis*'in RAS'ın etiolojisindeki rolünün belirlenmesi ilk kez amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya RAS'lı 25 hasta dâhil edilmiştir. Hastalardan alınan biyopsi örneklerinde HSV Hücre kültürü, Direkt Fluoresan Antikor (DFA) yöntemiyle, *C. trachomatis* ise biyopsi örneklerinde Hücre Kültürü, DFA ve kan örneklerinde ise ELISA yöntemleri ile araştırılmıştır.

Bulgular: Hiçbir hastanın hücre kültürü ve DFA testi sonuçlarında HSV-1 ve HSV-2 pozitifliğine rastlanmamıştır. *C. trachomatis* için 25 hastanın örnekleriyle yapılan hücre kültürü ilk pasaj sonunda, üç hastada (%12) kuşku/olası pozitiflik, DFA testleri sonucunda ise 16 hastada (%64) pozitiflik saptanmıştır. *C. trachomatis*'e ait serolojik test sonuçları incelendiğinde altı hastada yalnızca IgM (%24), altı hastada yalnızca IgG (%24), iki hastada ise IgG ve IgM (%8) antikorları birlikte pozitif bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda yer alan hastalarda HSV'nun izole edilmemesinin yanı sıra DFA testi ile de saptanamaması, bu etkenin RAS etiolojisinde rol oynamadığını düşündürülebilir. *C. trachomatis* test sonuçlarından elde edilen pozitiflik RAS ile *C. trachomatis*'i ilişkilendirmede dikkat çekici olabilir. Bu nedenle, RAS'lerde *C. trachomatis*'in rolünün başka çalışmalar ile desteklenerek araştırılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, herpes simpleks virüs, *chlamydia trachomatis*

ABSTRACT

Objective: Recurrent aphthous stomatitis(RAS) is one of the most common ulcerative diseases of the oral mucosa. Herpes Simplex Virus(HSV) has been shown as the causative agent of RAS but its role in its etiology has not been definitively proven. This study was primarily aimed to determine the role of HSV and *Chlamydia trachomatis* in the etiology of RAS.

Methods: 25 patients with RAS were included in the study. In biopsy samples taken from the patients, HSV was investigated by cell culture and DFA method, and *C. trachomatis* was investigated by Cell Culture, DFA methods in biopsy samples and ELISA methods in blood samples.

Results: HSV-1 and HSV-2 positivity were not found in cell culture and DFA test results. At the end of the first passage of cell culture for *C. trachomatis* with samples from 25 patients, suspicious/possible positivity was found in three patients(12%), and positivity was found in 16 patients (64%) as a result of DFA tests. When the serological test results of *C. trachomatis* were examined, only IgM(24%) antibodies were found in six patients, only IgG(24%) in six patients, and IgG and IgM antibodies together in two patients (8%).

Conclusion: In addition to the fact that HSV was not isolated in the patients in our study, it was not detected by DFA test, which may suggest that this factor does not play a role in the etiology of RAS. The positivity obtained from the *C. trachomatis* test results may be remarkable in associating RAS with *C. trachomatis*. Therefore, the role of *C. trachomatis* in RAS should be investigated by supporting it with other future studies.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, herpes simplex virus, *chlamydia trachomatis*

Alındığı tarih / Received:
28.06.2021 / 28.June.2021

Kabul tarihi / Accepted:
14.06.2022 / 14.June.2022

Erken çevrimiçi / First Published:
01.09.2022 / 01.September.2022

ORCID Kayıtları

C. Baysal 0000-0002-8411-662X
M. Önel 0000-0002-3987-6611
E. Bozkaya 0000-0001-6065-694X
Ş. Şirin 0000-0002-7549-9972
A. Ağaçfidan 0000-0002-5470-296X

✉ cembaysal@yahoo.com

GİRİŞ

Rekürren aftöz stomatit (RAS), kronik ülserasyonlarla karakterize, sıklıkla görülen bir oral mukozal bozukluktur. Popülasyonun yaklaşık %20'sini etkiler. RAS klinik olarak, oral mukozada eritematöz bir halo ile çevrili sarımsı beyaz merkezli fibrinöz eksüdatan oluşan farklı boyutlarda oval ağırlı ülserlerle karşımıza çıkmaktadır^(1,2). RAS'ın karakteristik özelliği ülseratif lezyon ortaya çıkmadan önce 2 ila 48 saat süren yanma duygusu vermesidir. Ülserler eritematöz makül veya papül olarak başlamakta ve vezikül hiç oluşmadan nekroz gelişmektedir⁽³⁾. Sağlıklı bireylerde genellikle tipik olarak yanak içinde, dudak mukozasında ve dilde lokalize olur. Damak ve diş etinin ağır keratinize mukozasının tutulumu daha az oranda görülmektedir. RAS, minör, majör ve herpetiform ülserler olarak sınıflandırılır. RAS'ın %85'inden fazlası çapı 1 cm'den küçük olan ve iz bırakmadan iyileşen minör ülserler olarak ortaya çıkar. Sutton hastalığı olarak da bilinen majör RAS ülserleri, genellikle 1 cm çapından büyük olup, haftalarca hatta aylarca sürebilmekte ve daha sonra ülserlerin iyileşmesi ile sonlanmaktadır. Herpetiform ülserler, ağız mukozasına dağılmış çok sayıda kümeler hâlinde görüldükleri için klinik olarak farklılık gösterir. Bu isimle tanımlanmalarına rağmen, HSV ile ilişkileri yoktur. Bu üç tip RAS'ın genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir^(2,4).

Klinik görünüm açısından RAS, hafif ve şiddetli tip olarak iki kategoriye ayrılır. Daha hafif tipe basit aft, daha şiddetli ve daha az yaygın olan tipe ise kompleks aft adı verilir⁽⁵⁾.

Genel popülasyonda RAS insidansı etnik ve sosyoekonomik gruplara göre %5 ile %50 arasında değişebilmektedir⁽⁶⁾. RAS prevalansı, çalışılan popülasyon, tanı kriterleri ve çevresel faktörlerden etkilenir. RAS ile karıştırılabilen ve oral ülserlere neden olan hastalıklar arasında Behçet hastalığı, sıklıkla nötrojeni, tekrarlayan ağız içi Herpes enfeksiyonları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkili oral ülserler veya Crohn gibi gastrointestinal hastalıklar sayılabilir. Bu noktada klinisyenin görevi RAS'i altta yatan sistemik bir bozukluğun neden olabileceği ülserlerden ayırmaktır. RAS için olası etkenler arasında; genetik olarak duyarlı bireylerdeki travma gibi yerel faktörler, mikroorganizmalar, folat ve B kompleks vitaminlerinin eksikliği gibi durumlar, immünolojik faktörler, psikososyal stres ve diyet bileşenlerine karşı oluşan alerji tablosu sayılabilir. Kapsamlı çalışmalar ağırlıklı olarak immünolojik faktörlere odaklanmış durumdadır, ancak RAS'ın kesin etiolojisi henüz net olarak belirlenememiştir⁽⁷⁾. Ayrıca oral seks dikkate alınarak, *Chlamydia trachomatis*/HSV'nin cinsel temasla bulaşan birer patojen olması bu çalışmanın planlanmasında önemli bir faktör olmuştur. Bu nedenle oral bölgede bu mikroorganizmaların barınabilme özelliği ve RAS'a yol açabilme olasılığı bu çalışmada göz önünde tutulmuştur.

Yapılan histopatolojik çalışmalar, eksojen antijenlerle ilişkili RAS'ta tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonlarının rolünü göstermiştir. Bu çalışmalar, sitotoksik CD8 T lenfositlerinin çeşitli sitokinlerin salınmasıyla oral ülserlerde ve yaralanan oral epitelde sayısının

Tablo 1. Rekürren aftöz stomatitin genel özellikleri

	RAS tipleri		
	Minör	Majör	Herpetiform
Cinsiyet (K/E)	K=E	K=E	K>E (Genellikle)
Başlangıç yaşı (Yıl)	5-19	10-19	20-29
Ülser sayısı	1-5	1-10	10-100
Ülserin büyüklüğü (mm)	<10	>10	1-2 (Birleştiğinde daha büyük)
Süre (Gün)	4-14	>30	<30
Tekrarlama oranı (Ay)	1-4	<1	<1
Bölge	Dudak, yanak, dil, ağız tabanı	Dudak, yanak, dil, damak, farenks	Dudak, yanak, dil, farenks, damak, dişeti, ağız tabanı
Kalıcı yara izi	Nadiren	Sıklıkla	Nadiren

arttığını ve bunun deri yama testleri ile kanıtlandığını bildirmiştir. Deri yama testleri, kullanılan altın standart tanı yöntemidir. Cilde temas eden ve alerjik cilt reaksiyonlarına neden olan sorumlu eksojen antijenleri tespit edilmesinde kullanılan yöntemdir⁽²⁾. Yapılan literatür taraması sonuçlarına göre, RAS'ın etiolojisinde *C. trachomatis*'in etken olduğunu gösteren ve/veya ilişkisini araştıran çalışmalara rastlanmamıştır. Bu çalışma, *C. trachomatis* ve HSV'nun RAS etiolojisindeki yerini saptamak ve dikkat çekmek amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.03.2021 tarih ve 432 Karar No.) onaylanmıştır.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'na RAS yakınması nedeniyle başvuran 25 hasta dâhil edilmiştir. Çalışma kapsamında yer alan 25 hastanın 12'sini (%48) erkek, 13'ünü (%52) ise kadınlar oluşturmuştur. Hastaların yaş ortalamasının 16-47 arasında değiştiği (29.6±8.65), kadınlarda ortalama yaşın 32.6 (±12.39), erkeklerde ise 26.3 (±5.15) olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubunda yer alan hastalar, rekürrensi 1-3 ay olan RAS'ten yakınması olmayan yetişkin, son altı ayda antibiyotik veya antiviral kullanmayan, kadın hastaların menstrüal dönemde ya da hamile olmaması, akut nekrotizan ülseratif gingivitis, herpes labialis gibi lokal ya da generalize bilinen hiçbir hastalığa sahip olmayan, Behçet sendromu teşhisi konulmayan kişilerden oluşmuştur. Hastalardaki minör aft'lerden, lokal anestezi altında, iki farklı yöntemle biyopsi örnekleri alınmıştır. Bu örneklerden biri Direkt Fluoresan Antikor (DFA) testi için, diğeri ise hücre kültürü yöntemi için kullanılmıştır. DFA testi için gereken biyopsi materyali olabildiğince epitel hücrelerini tek tabaka alabilecek şekilde yatay kesit ve kazıma yöntemiyle alınmıştır. Nekroz bölgesinin çevresinde bulunan epitel hücrelerinin örneklerin alınması sırasında zarar görmemesi için gerekli özen gösterilmiştir.

DFA testi için alınan örnekler, epitel doku üst üste gelmeyecek şekilde HSV-1 ve HSV-2 için standart lamlara, *C. trachomatis* için test kiti ile birlikte bulunan teflon kaplı lamlara, yayılmış ve daha sonra tespit edilmiştir. DFA yöntemiyle, *C. trachomatis*'in saptanması için, (Chlamydia Direct FA, Syva Micro Trak, California, ABD) DFA kiti, HSV-1 ve HSV-2 saptanması için ise (Pathfinder, Kallestad, Freiburg, Almanya) DFA kiti uygulanım prospektüsü dikkate alınarak çalışılmıştır.

Hücre kültürü yöntemi için ülser, daha fazla infekte hücreden yararlanma olasılığı düşünülerek eksizyonel biyopsi yöntemiyle alınmıştır. Alınan örnekler HSV ve *C. trachomatis* Hücre kültürü için özel hazırlanmış transport besiyerlerine konulmuş ve en geç 7-10 gün içinde çalışılmak üzere -20°C ile -30°C arasındaki sıcaklıkta saklanmıştır. Çalışmada, *C. trachomatis* izolasyonu için, insan sinovya hücrelerinden derive edilen, daha sonra fare fibroblastları ile kontamine edilen ve günümüzdeki özelliklerini kazanmış olan Mc Coy hücreleri, HSV-1 ve HSV-2 için ise maymun böbrek hücrelerinden derive edilen Vero hücreleri kullanılmıştır^(8,9). *C. trachomatis* hücre kültürü yöntemi ile saptanmasında ilk pasaj ve sekonder pasaj uygulaması shell-vial yöntemi ile yapılmıştır.

Hastalardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -20°C'de saklanmıştır. *C. trachomatis* IgG ve IgM antikorlarının saptanabilmesi için Sero ELISA IgM ve IgG (Savyon Diagnostics, İsrail) kitleri uygulanım prospektüsleri dikkate alınarak çalışılmıştır.

BULGULAR

Hücre kültürü sonuçlarına göre, yapılan değerlendirmede, üç hastada da (%12) yalnızca bir tek *C. trachomatis* inklüzyonu saptanmıştır. Birinci pasajda saptanan pozitif örneklerin inklüzyon sayısını arttırmak ve doğrulamak amacıyla sekonder pasaja (körleme pasaja) tabi tutulduğunda, sekonder, kültürlerden yapılan DFA preparatlarında herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır. Ancak, yapılan ilk pasajda tipik *C. trachomatis* inklüzyonunun her üç örnekte de görülmesi nedeniyle pozitiflik durumu

bu hastalarda dışlanmamış ve sonuçlar kuşkulu/olası pozitif şeklinde değerlendirilmiştir. Hücre kültürü ilk pasaj sonuçlarında pozitiflik taşıyan üç örneğin, DFA testleri de pozitif olarak bulunmuştur. Yirmi beş hastanın tamamında hücre kültürü ve DFA testleri açısından HSV-1 ve HSV-2 pozitifliğine rastlanılmamıştır. HSV ve *C. trachomatis*'e ait hücre kültürü ve DFA testi pozitiflik durumunun cinsiyete göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

C. trachomatis'e ait serolojik test sonuçları incelendiğinde altı hastada yalnızca IgM (%24), altı hastada yalnızca IgG (%24), iki hastada ise IgG ve IgM (%8) antikörleri birlikte pozitif bulunmuştur. Serolojik sonuçların cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. DFA testinde sonuçları pozitif olarak değerlendirilmiş 16 hastanın dördünde (%25) kan örnekleri *C. trachomatis* serolojisi açısından negatif olarak bulunmuştur.

Hücre kültürü sonuçlarında pozitiflik kuşkulu/olası ve aynı zamanda DFA testi sonuçları pozitif olarak değerlendirilen üç hastadan birinde *C. trachomatis* IgM, birinde *C. trachomatis* IgG, bir diğerinde ise *C. trachomatis* IgM ve IgG birlikte pozitif olarak saptanmıştır.

C. trachomatis için yapılan hücre kültürü çalışmalarında ilk pasajdan sonra sekonder pasaj yapılmış, ancak örneklerin hiçbirinde pozitifliğe rastlanılmamıştır.

TARTIŞMA

Rekürren aftöz stomatitin etiyolojisinde tek etkenin rol oynadığı ve bir çok hazırlayıcı faktör sonrasında görülen bir hastalık mı, yoksa çeşitli etiyojik faktörlerin neden olduğu farklı hastalıkların sonucu olarak görülen bir klinik tablo mu olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir⁽¹⁰⁾. Her hastalıkta olduğu gibi, RAS'ın etiyolojisinde de viral veya başka bir enfeksiyöz etkeni unutmamakta yarar bulunmaktadır⁽¹¹⁾.

Hooks ve ark.⁽¹⁰⁾, 26 kişilik RAS, üç kişilik oral ve genital aftlı ve beş kişilik Behçet sendromlu hastanın biyopsi materyallerini 300 gün süren kültürlerde, sitopatik etki açısından, elektron mikroskopunda değerlendirmiştir. Yapılan işlem partikül aranması yoluyla ve fluoresan antikor boyama yöntemiyle, uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, latent veya enfeksiyöz hiçbir virüse rastlanmadığını bildirmesine rağmen, RAS'ın etiyolojisinde enfeksiyöz etkenlerin tek başına veya başka faktörlerle de beraber rol oynayabileceği ve enfeksiyöz bir etkenin rol oynamadığının söylenebilmesi için tüm olasılıkların denenmesi gerektiği vurgulamıştır.

Sapp ve Brooke⁽¹²⁾, altı adet herpetiform RAS'den aldıkları biyopsi örneklerini elektron mikroskopunda (EM) incelemiş ve hücre içi inklüzyon cisimcikleri gözlediğini, ancak HSV ve diğer virüslere ait morfolojik hiçbir yapıya rastlanılmadığını bildirmişlerdir.

Tablo 2. HSV ve *Chlamydia trachomatis*'e ait hücre kültürü ve direkt flüoresans antikor testi (DFA) pozitiflik durumunun cinsiyete göre dağılımı

	DFA (+)		Hücre kültürü (+)		Hücre Kültürü ve DFA (+)	
	<i>C. trachomatis</i> n (%)	HSV n (%)	<i>C. trachomatis</i> n (%)	HSV n (%)	<i>C. trachomatis</i> n (%)	Toplam (n)
Kadın	6 (46.15)	0	0	0	1 (7.6)	7
Erkek	7 (58.13)	0	0	0	2 (16.6)	9

Tablo 3. *Chlamydia trachomatis*'e ait serolojik test sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

	IgG (+) n (%)	IgM (+) n (%)	IgM (+) ve IgG (+) n (%)	Toplam (n)
Kadın	4 (30.7)	3 (23)	0	7
Erkek	2 (16.6)	3 (25)	2 (16.6)	7

Pedersen⁽¹³⁾, 800 mg/gün asiklovir uygulanan sekiz RAS'li hastadan altısının ülserlerinin iki gün içinde iyileştiğini, bunların dördünde daha sonra ülser görülmediğini, ikisinin ise daha hafif rekürrensler geçirdiğini bildirmiştir. Diğer iki hastada ise asiklovirin hiçbir etki sağlamadığını, asiklovir yanıtının HSV enfeksiyonunun kanıtı olmayabileceğini, etkenin Varicella zoster virus olabileceğini ve iyileşme için asiklovirin yüksek dozlarda uygulanması gerektiğini belirtmiştir.

Çalışmamızda yer alan hastalara ait örneklerde HSV'nün izole edilememesinin yanı sıra DFA testi ile incelenen ağız mukozasında da görülmemesi, hasta grubumuzda yer alan kişilerde, bu etkenin RAS'lerin etiolojisinde rol oynamadığı şeklindeki genel kaniya uymaktadır.

Rekürrent aftöz stomatitli hastalarda özellikle *C. trachomatis*'e karşı oluşan antikörlerin pozitiflik sıklığı, araştırılması gereken bir konudur. Bu antikörlerin ülserlerin çıkışını takip eden günlerde artıp artmadığı, artış söz konusu ise lezyonun kaçınıcı gününde artış gösterdiği oldukça önem taşımaktadır. Bu amaçla serolojik tanı değeri son derece değerlidir. Aynı önem hücre kültürü ve DFA testleri içinde geçerlidir. Birçok hastada RAS'in, üçüncü veya dördüncü günden sonra ilerlemesinin durması ve epitelin iyileşmeye başlaması söz konusudur. Enfeksiyöz etken olarak araştırılıyor ise araştırmanın lezyonun oluştuğu ilk günden itibaren ve günler arasında karşılaştırma yapılarak oluşturulmasında yarar vardır. Biyopsi örneğinin alınması ve epitel hücrelerinin zarar görmeden ayrılmasını sağlamak için saptanacak bir standart yalnızca hücre kültürü için değil, aynı zamanda, bu hücrelerin tek tabaka şeklinde lama yayılmasını sağlayacağından, DFA yöntemi de yapılacak çalışmalara katkı sağlayabilir. Ayrıca RAS'lerde lezyonun periferinde bulunan ve inflamasyonlu hücrelerin bulunduğu 2-3 mm'lik eritematöz bölge bazı araştırmacılar tarafından incelenmesi gereken alan olarak gösterilmektedir⁽¹⁴⁾.

Muayene maddesinin alımından kaynaklı dezavantajlar bazen etkenin doğru saptanmasına izin vermeyebilir. Bu nedenle çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, *C. trachomatis*'in RAS ile

ilişkisi olabileceği yönünde oldukça önemli sonuçlar mevcuttur. Elde edilen sonuçlarda saptanan bazı olumsuzluklara rağmen, ilk pasajda her üç örnekte tek bir inklüzyon bile olsa saptanan pozitiflik RAS ile ilişki konusunu desteklemektedir. Ancak, yapılan sekonder pasajda inklüzyon sayısının artmaması ve pozitiflik belirlenmemesinin nedeni, ilk pasajda saptanan tek inklüzyon varlığına, yetersiz mikroorganizma sayısına ve/veya uygulamada laboratuvarından kaynaklanan bir soruma dayandırılmıştır.

C. trachomatis serolojisi pozitifliği ve hücre kültüründen elde edilen sonuçlar RAS ile bu etkenin ilişkisi yönünden olası bir durumdur. Yaptığımız çalışmada elde hastaların tamamından elde edilen negatif sonuçlar HSV ile ilgili yapılan diğer çalışmaları desteklemektedir. Hastalarda HSV serolojisinin bakılmama nedeni ise geçirilmiş HSV enfeksiyonları ile oluşacak çapraz reaksiyonlara bağlı pozitiflik olasılığı ve RAS tanısında değerinin olmamasıdır.

Çalışmamızda, hasta popülasyonunun 25 hasta ile sınırlı kalması bir dezavantaj gibi olsa da *C. trachomatis* test sonuçları ile ilgili pozitif veriler RAS'ın *C. trachomatis* ile ilişkisinin olabileceği konusunda destekler durumdadır. *C. trachomatis* cinsel temasla bulaşması ve oral seksin bu konuda primer rol oynadığı düşünüldüğünde *C. trachomatis* ile infekte kişilerde RAS ilişkisinin bu bakteri ile değerlendirilmesi konusunda daha detaylı çalışmaların yapılmasına gereksinim bulunduğu kaçınılmazdır. RAS'lerin meydana gelmesinde *Chlamydia*'ların etkisinin olup olmadığı detaylı araştırılması gereken önemli bir konudur. RAS'lerin etiolojisinde tek bir etkenin olma şartı yoktur. Bu durumun yanı sıra patojene ya da patojenlere karşı aşırı duyarlılık veya sürekli olarak yan faktörlerle tetiklenen immünolojik düzensizliklerin bu olayda rolünün olduğu düşünülebilir.

Rekürrent aftöz stomatitin etiolojisi hakkında kesin bir bilgi olmamasına rağmen, kronik, yineleyici ülserasyonlarla ortaya çıkan, oral mukozada sıklıkla görülen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Erkeklerle oranla kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir. Östrojenin neden olduğu B hücrelerindeki antikör üretimi ile birlikte humoral immun yanıt

ve sistemik lupus eritematozus tablolarındaki çalışmalarda saptanmıştır. RAS hastalığının erkeklere oranla kadınlarda daha sık görülmesi benzer nitelikte bir mekanizma ile açıklanabilir. Kadın hastalardaki menstrüasyon öncesi dönemde görülen alevlenme de hormonal hipotezi desteklerken, bu durumun kadın hastaların %10'unda olduğu bilinmektedir⁽¹⁵⁾.

Sonuç olarak, bu çalışmada, RAS'lerin etiyojisinin bulunmasına yönelik olarak *C. trachomatis*'in varlığı ilk kez aranmıştır. Sonuçta, bu etkenin RAS'lerin etiyojisinde rol oynayabileceğine dair bilgiler elde edilmiştir. Bu araştırma daha sonra yapılacak olan araştırmaların bu etken üzerine yoğunlaşmasını ve belki de, RAS'lerin bir enfeksiyon olup olmadığı konusundaki tartışmaların sona ermesini sağlayacak bilgileri içeriyor olabileceği düşüncesindeyiz.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (28.03.2021 tarih ve 432 Karar No.) onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansman: Yoktur/bildirilmemiştir.

Ethics Committee Approval: This study was conducted with the approval of İstanbul Aydın University, Non-invasive Clinical Research Ethics Committee (03.28.2021; 432).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Funding: None/not declared.

KAYNAKLAR

1. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am. 2014;58(2):281-97. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>
2. Letsinger JA, McCartyb MA, Jorizzob JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. J Am Acad Dermatol. 2005;52(3 Pt 1):500-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.10.863>
3. Weathers DR, Griffin JW. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. J Am Dent Assoc. 1970;81(1):81-7. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1970.0157>
4. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. Crit Rev Oral Biol Med. 1998;9(3):306-21. <https://doi.org/10.1177/10454411980090030401>
5. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. J Am Dent Assoc. 1996;127(8):1202-13. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1996.0412>
6. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. Semin Cutan Med Surg. 1997;16(4):278-83. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(97\)80017-x](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(97)80017-x)
7. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers 3rd RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol. 2016;34(4):475-81. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.020>
8. Önel M, Bozkaya E. Çeşitli risk gruplarında *Chlamydia trachomatis*'in hücre kültürü yöntemi ve direkt fluoresan antikor testi ile araştırılması. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2001;31(3-4):227-33.
9. Yılmaz G, Bozkaya E, Türkoğlu S, Badur S, Çetin ET. Hayat kadınlarında genital Herpes simpleks virusu enfeksiyonu prevalansının hücre kültürü ve enzim immünoessey yöntemleri ile saptanması. Klimik Derg. 1991;4(2):72-3.
10. Hooks JJ. Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behçet's syndrome. J Oral Pathol. 1978;7(6):353-64. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1978.tb01602.x>
11. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1977;43(6):886-91. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(77\)90081-0](https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90081-0)
12. Sapp JP, Brooke RI. Intranuclear inclusion bodies in recurrent aphthous ulcers with a herpetiform pattern. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1997;43(3)416-21. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(77\)90329-2](https://doi.org/10.1016/0030-4220(77)90329-2)
13. Pedersen A. Acyclovir in the prevention of severe aphthous ulcers. Arch Dermatol. 1992;128(1):119-20. <https://doi.org/10.1001/archderm.1992.01680110133024>
14. Luzardo-Baptista MJ. Aspect of the fine anatomy of aphthous stomatitis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1975;39(2):239-48. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(75\)90225-x](https://doi.org/10.1016/0030-4220(75)90225-x)
15. Güngör Ş, Akbay G, Eksioğlu M. Rekürren aftöz stomatit hastalarında tetikleyici faktörlerin değerlendirilmesi. Okmeydanı Tıp Derg. 2014;30(1):26-9. <https://doi.org/10.5222/otd.2014.026>