

TÜBİTAK

2007_156

TÜRKİYE BİLİMSEL VE TEKNOLOJİK ARAŞTIRMA KURUMU
THE SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL RESEARCH COUNCIL OF TURKEY

Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu
Health Sciences Research Group

89844

04/12/2007
EF gnd.

Proje No: SBAG-HD-165

**Ağız Yanması Sendromu'nda (AYS) Olası Etyolojik
Faktörler Gamma Aminobütirik Asit (GABA),
T Regülatör Hücreler ile Tükürük IL2 / IL-6 ve
Eser Element Düzeylerinin
Tanıda Kullanılabilirliğinin Değerlendirilmesi**

Yrd. Doç. Dr. Filiz PEKİNER

Dr. Gülderen YANIKKAYA DEMİREL

Prof. Dr. Semih ÖZBAYRAK

Dr. Birsay GÜMRÜ

Dt. Emre AYTUĞAR

KASIM 2007

ISTANBUL

ÖNSÖZ

Ağız Yanması Sendromu (AYS); ağız mukozası lezyonlarının ve organik hastalıkların klinik belirtilerinin gözlenmediği kronik orofasiyal ağrı ile karakterize bir olgudur. Ancak bu durumun bir hastalık mı yoksa bir sendrom mu olduğu hala kesinlik kazanmamıştır. Yapılan tüm araştırmalara rağmen klinisyenlere rehberlik edecek spesifik tanı kriterleri de hala ortaya konulamamıştır.

TÜBİTAK tarafından desteklenen SBAG-HD-165 no'lu proje ile henüz tanı kriterleri oluşturulmamış olan tükürükte ve kan serumunda çeşitli parametreler ve bu parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilerek AYS'nin etyolojisi ile ilgili tanı kriterleri elde edilmeye ve sıklıkla karşılaşılan bu olgunun tanı protokolü oluşturulmaya çalışılmıştır. Oluşturulacak protokolün bu olgu ile karşılaşabilecek dişhekimleri ve tıp hekimlerine tanı ve dolayısıyla tedavi planlamasında destek olabileceği düşünülmektedir.

6.	BÜLGULAR.....	16
7.	TARTIŞMA.....	12
8.	SONUÇ.....	10
9.	REFERANSLAR.....	12
10.	EKLER.....	9
	1. Hasta Anamnez Formu.....	10
	2. Hasta Gözlem Formu.....	11
	3. Hasta Anamnez ve Gözlem Formu.....	12
	4. Zung Depresyon Ölçeği.....	13
11.	5. Durumun Kavgı Ölçeği.....	14
	6. Süreklilik Kavgı Ölçeği.....	15
11.	PROJE ÖZET BİLGİ FORMU.....	16

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	III
TABLO ve ŞEKİL LİSTELERİ.....	
i. Tabloların Listesi.....	IV
ii. Şekillerin Listesi.....	V
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	5
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
6. BULGULAR.....	16
7. TARTIŞMA.....	32
8. SONUÇ.....	40
9. REFERANSLAR.....	42
10. EKLER.....	49
1. Hasta Bilgilendirme Formu	
2. Hasta Onay Formu	
3. Hasta Anamnez ve Değerlendirme Formu	
4. Zung Depresyon Ölçeği ve Puanlandırması	
5. Durumluluk Kaygı Ölçeği	
6. Süreklilik Kaygı Ölçeği	
11. PROJE ÖZET BİLGİ FORMU.....	60

KISALTMALAR ve SİMGELER

AYS	Ağız Yanması Sendromu
CBA	Cytometric Bead Array
Cu	bakır
DKP	Durumluluk Kaygı Puanı
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
GABA	gamma aminobütirik asit
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
IFNγ	Interferon gamma
Mg	magnezyum
SKP	Süreklilik Kaygı Puanı
Tγ	T regülatör
TNF-α	Tümör Nekrotizan Faktör alfa
VAS	visual analog skalası
ZDP	Zung Depresyon Puanı
Zn	çinko

TABLO ve ŞEKİL LİSTELERİ

i. Tabloların Listesi

Tablo 1	Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi
Tablo 2	ZDP, DKP-SKP bakımından grupların değerlendirilmesi
Tablo 3	Çalışma ve kontrol grubunun stimüle edilmemiş tükürük akış hızlarının değerlendirilmesi
Tablo 4	Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi
Tablo 5	Çalışma grubunda şikayet süresi, şekli, şiddeti ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi
Tablo 6	Çalışma grubunun AYS'ye bağlı olarak ortaya çıkan semptomlarının değerlendirilmesi
Tablo 7	Çalışma grubunun semptomlarının arttığı ve azaldığı durumların değerlendirilmesi
Tablo 8	Çalışma grubunun farklı lokalizasyonlardaki şikayetleri ve kanserofobinin değerlendirilmesi
Tablo 9	Çalışma ve kontrol grubunun tükürük eser element düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 10	Çalışma ve kontrol grubunun T reg hücre düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 11	Çalışma ve kontrol grubunun tükürük sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 12	Çalışma ve kontrol grubu tükürük IL-2 ve IL-6 düzeyleri ile ZDP, DKP ve SKP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi
Tablo 13	Çalışma grubu tükürük sitokin düzeyleri ve VAS arasındaki korelasyon
Tablo 14	Çalışma grubu tükürük eser element ve ZDP, DKP ve SKP arası ilişkinin değerlendirilmesi
Tablo 15	Çalışma grubu T Reg hücreler ve ZDP, DKP ve SKP arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi
Tablo 16	Çalışma grubunun tükürük eser element düzeyleri ile VAS korelasyonu
Tablo 17	Çalışma grubunun T Reg hücre düzeyleri ile VAS korelasyonu
Tablo 18	Çalışma ve kontrol grubunun serum sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi
Tablo 19	Çalışma grubunun ZDP, DKP ve SKP korelasyonu

ii. Şekillerin Listesi

- Şekil 1** Gruplara göre Mg düzeyi grafiği
- Şekil 2** Gruplara göre CD4 Neg CD28+ grafiği
- Şekil 3** Gruplara göre CD28+ grafiği
- Şekil 4** Gruplara göre tükürük IL-6 düzeyleri grafiği
- Şekil 5** CD+184 ile ZDP korelasyonu
- Şekil 6** CD4+ ile SKP korelasyonu
- Şekil 7** Gruplara göre serum IL-2 düzeyinin grafiği
- Şekil 8** Gruplara göre serum TNF- α düzeyinin grafiği
- Şekil 9** Gruplara göre GABA düzeyinin grafiği

1. ÖZET

Psikosomatik şikayetler vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi ağız bölgesinde de ortaya çıkabilmektedir. “Ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma” şeklindeki subjektif şikayetlere rağmen klinik olarak ağız mukozasında ve sistemik olarak herhangi bir objektif değişikliğe rastlanmamaktadır. Hiçbir endojen ve eksojen faktöre bağlı olmaksızın ortaya çıkan subjektif şikayetlerle karakterli bu durum “Ağız Yanması Sendromu” (AYS) (psikosomatik kökenli ağız yanması) olarak isimlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda AYS ile ilgili herhangi bir etyolojik faktörün saptanamadığı görülmektedir. Ancak 2005 ve 2006 yıllarında bildirilen iki araştırmada; AYS hastalarında gamma aminobütirik asit (GABA) ve tükürük eser elementlerinden magnezyum (Mg) düzeyinin azaldığı, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyinin arttığı saptanmış ve her iki çalışmada da AYS tanısının konmasında bu kriterlerin yeterli olduğu ileri sürülmüştür. Sunulan projede; dünyada henüz tanı ve tedavi kriterleri tam oluşmamış olan AYS’nin etyolojisinde GABA, T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyleri ve eser elementlerin rolünün sırası ile HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA ve atomik absorpsiyon ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji A.D.’ye başvuran AYS ön tanılı hastaların detaylı özgeçmiş araştırması, ağız içi-dışı muayeneleri, radyografik muayeneleri, ön laboratuvar testleri (açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, serum demir, demir bağlama, Vit. B₁₂, folik asit) ve tükürük akış hızı (ml/dk) araştırması sonrasında AYS olabileceği düşünülen hastalardan kan ve tükürük örnekleri alınarak (Centro Laboratuvarları’nda); kan örneklerinde GABA ve T regülatör hücreler, tükürük örneklerinde IL-2 / IL-6 düzeyleri ile eser element (Cu, Zn, Mg) değerleri saptanacaktır. Belirtilen parametreler ile AYS arasındaki korelasyon araştırılarak AYS’li hastalarda tanıya ulaşmayı kolaylaştıracak en verimli ve en etkin protokolün tanımlanması öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Ağız Yanması Sendromu, GABA, T regülatör hücreler, tükürük, IL-2, IL-6, eser element

2. ABSTRACT

As in other parts of the body, psychosomatic complaints may appear in the mouth. In spite of subjective complaints such as "pain, burning, tingling", no oral or systemic objective findings are evident. This clinical entity, which is characterized by subjective complaints and can not be related to any endogen or exogen factors, is termed as "Burning Mouth Syndrome" (BMS) (burning mouth with psychosomatic origin). The aetiology of BMS remains unknown. However, in two studies reported, respectively, in 2005 and 2006, patients with BMS were shown to have decreased levels of gamma aminobutyric acid (GABA), significantly lower salivary magnesium (Mg) and increased salivary concentrations of IL-2 / IL-6. It is suggested that these criteria are important objective markers for diagnosis of BMS. In this project, role of (GABA), T regulatory cells, salivary IL-2 / IL-6 levels and trace elements in the aetiology of BMS will be evaluated respectively by using HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA and atomic absorption methods. After the evaluation of detailed medical histories, intra- and extra-oral examinations, radiographic examinations, preliminary laboratory tests (fasting blood sugar levels, haemoglobin, haematocrit, serum iron, total iron binding capacity, vitamin B₁₂, folic acid) and salivary flow rates (ml/min) of patients who are referred to the Oral Diagnosis and Radiology Department of Dentistry Faculty, Marmara University for evaluation of BMS, blood and saliva samples will be collected; GABA and T regulatory cell levels in blood samples, IL-2 / IL-6 and levels of trace elements (Cu, Zn, Mg) in saliva samples will be determined (in Centro Laboratories). A correlation between these parameters and BMS will be investigated. As a result, the present study is aimed to propose a diagnostic protocol for BMS patients.

Key words: Burning Mouth Syndrome, GABA, T regulatory cells, saliva, IL-2, IL-6, trace elements

3. GİRİŞ

Ağız içinde, 6 aydan uzun süreli ağrı ve yanma gibi subjektif şikayetleri olan ve endojen - eksojen faktörlere bağlı olmadığı saptanan olgular, genel bir tanımlama ile psikosomatik kökenli ağız yanmaları "Ağız Yanması Sendromu" (AYS) olarak isimlendirilmektedir.

Oral dysesthesia, glossodynia, glossopynesis, glosalgia, stomadynia, hot tongue syndrome olarak da isimlendirilen AYS çoğunlukla dilin 1/3 ön bölgesi olmak üzere dil kenarlarında veya tüm dil sırtında, sert damak, dudak mukozası, alveolar kret ve ağız tabanı gibi ağzın farklı bölgelerinde görülebilmektedir.

Hastalar ağız yanması şikayetlerini batma, sızlama, delinme, zonklama şeklinde tanımlayabilmektedir. Bu şikayetlere hastaların 2/3'ünde ağız kuruluğu hissi, kötü tat, tat alamama, değişen tat, metalik tat gibi subjektif şikayetler de eklenebilmektedir. Hastaların şikayetleri değişken olup, oral mukozada herhangi bir değişiklik saptanmamasına, hatta yemek yeme ve bir şey içme gibi durumlarda rahatlama dahi hissetmelerine rağmen aşırı derecede yakınma mevcuttur.

Yapılan çalışmalarda, AYS'li hastaların anksiyete ve depresyon skorlarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bireylerin psikolojik kaygı ve çatışmayla mücadele etmek yerine somatik belirtilerle duygusal reaksiyon gösterdikleri, kaygı ve çatışmalarını somatize ettikleri ortaya konmuştur.

Araştırmalarda tanı, laboratuvar bulgularının (hemogloblin, hematokrit, açlık kan şekeri, Vit. B₁₂, folik asit, serum demir, demir bağlama) ve tükürük akış hızının normal düzeyde olması ve klinik değerlendirme ile yapılmaktadır. Ancak Ekim 2005'te AYS hastalarında gamma aminobütirik asit (GABA) düzeyinin ve tükürük eser elementlerinden magnezyum (Mg) düzeyinin azaldığı, 2006'da yapılan başka bir çalışmada ise tükürük IL-2 / IL-6 düzeyinin arttığı saptandığı bildirilmiştir.

CD4, CD25, CD28, CD152, CD184 ve foxp-3 hücreler olarak tanımlanan T regülatör (T reg) hücreler bir çok hastalığın etyolojisinde etkin olduğu düşünülen immün sistem hücreleridir. Günümüze dek yapılan bir çok çalışmada özellikle oto-immün hastalıkların T reg hücrelerin yüzeyi ve sitoplazmasında bulunan proteinlerin düzeyinde izlenen değişikliklerle bağlantısı olduğu gösterilmiş ve yapılan fare deneylerinde GABA düzeyinin T reg hücrelerin etkilerini baskıladığı saptanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

Ağız Yanması Sendromu (AYS); dişhekimliği kliniğinde hastaların günlük yaşantısını, hayat kalitesini ve insan ilişkilerini olumsuz yönde etkileyebilen, oral mukozada herhangi bir klinik belirti bulunmamasına rağmen yanma ve ağrı hissi ile tanımlanan bir olgudur. Oral dysesthesia, glossodynia, glossopynosis, glosolgia, stomadynia, hot tongue syndrome, stomatopyrosis ya da scalded mouth syndrome olarak isimlendirilen AYS, çoğunlukla dilin 1/3 ön bölgesi olmak üzere dil kenarlarında veya tüm sırtında, sert damak, dudak mukozası, alveolar kret ve ağız tabanı gibi ağzın farklı bölgelerinde görülebilmektedir. Ender de olsa boğaza kadar uzanıp orada "daralma oluyormuş gibi bir his" şeklinde de ortaya çıkabilmektedir (1,4,8,13,14,18,23,25,33,38,39,56,66).

EPİDEMİYOLOJİ

Toplumlardaki prevalansının % 0.7-15 oranında olduğu tahmin edilmektedir (6,7,9,12,14,21-24,38,40). Yapılan çalışmalardaki farklı prevalans oranlarının, AYS popülasyon seçimlerindeki farklı kriterlerden kaynaklandığı düşünülebilir. İsveç'te AYS ile ilgili yapılan bir epidemiyolojik çalışmada (6); yaşları 20 ile 69 arasında değişen rasgele seçilmiş olan 669 erkek 758 kadın olmak üzere toplam 1427 bireyde AYS prevalansı % 3.7 olarak saptanmış olup hem kadın hem de erkek bireylerde prevalansın yaş ile birlikte arttığı, 30 yaş altındaki bireylerde nadir olarak gözleendiği, çocuklarda ise hiç ortaya çıkmadığı belirtilmiştir. Kadın ve erkek bireyler arasındaki oranın 3:1 ile 16:1 arasında değiştiği ifade edilerek kadınların erkeklere oranla daha fazla etkilendiği saptanmıştır (4). AYS'li kadın bireylerin 2/3'ünün ev hanımı ve sağlıklı gruba göre daha fazla sayıda çocuğa sahip olduğu da yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (23). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda AYS'nin toplumdaki prevalansının tam olarak belirlenememesine rağmen çoğunlukla ağırlıklı olarak 50 yaş ve üstü kadın hastalarda görüldüğü saptanmıştır (6,9,46,50-54,57,74).

SEMPTOMLARI

AYS'nin en belirgin belirtisi kendiliğinden başlayan yanma ve ağrıdır. Yanma ve ağrı şikayetlerini hastalar batma, sızlama, delinme, zonklama gibi dayanılmayacak kadar şiddetli olarak tanımlayabilmektedirler. Karakteristik olan bu semptomlar aylarca ve

yıllarca kalabilir, bazen kesintiye uğrayarak devam edebilir. Bu yanma ve ağrı o kadar şiddetli olabilir ki diş ağrısı ile karıştırılması bile olasıdır. Bu yüzden hastalar mevcut dişlerini yanlış tanı sonucu kaybedebilmektedir (14,20,21,55, 56).

Şiddetli yanma ve ağrı şikayetleriyle birlikte hastaların 2/3'ünde ağız kuruluğu hissi mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda bu hastalarda ağız kuruluğu hissine neden olabilecek herhangi bir tükürük bezi hastalığının bulunmadığı, tükürük stimüle edici ilaçların herhangi bir değişiklik oluşturmadığı da saptanmıştır (4,7,12,13,20). Ağız kuruluğu ve tat alma bozukluğuna rağmen bu hastalar yemek yeme esnasında herhangi bir şikayette bulunmazlar. Tam tersine yemek yemek, soğuk bir şeyler içmek şikayetlerini azaltmakta, hatta tamamen ortadan kaldırmaktadır. Aynı şekilde sakız çiğneme, çalışma, telaş halinde bulunma, dinlenme, uyuma ile şikayetlerde azalma olmaktadır ki bu tipik özellikler tanıya varmak için önemli bir kriterdir (46,49-54).

Hastaların yanma ve ağrı şikayetleri tek taraflı veya çift taraflı olabilmektedir. Hastalar sabah uyandıktan hemen sonra başlayarak gün boyu aynı seviyede kalan veya akşamüstü şiddetini artırarak dayanılmaz bir hal alan bir yanma ve ağrı ile karşı karşıya kalabilmektedir. Hatta hasta bazen uykuya dalmakta zorlanmakta, şiddetli ağrı nedeniyle uykudan uyanmamaktadır (20-24).

Hastaların bazılarında diş dolgusu ve diş çekimi gibi protetik olmayan, bazılarında ise protetik tedaviler bu şikayetleri başlatabilmekte veya arttırabilmektedir. Diş çekimi hastalar tarafından çoğu kez bir "organ kaybı" gibi ciddi boyutlarda algılanabilmektedir. Yapılan protetik tedavilerde herhangi bir boyut ve fonksiyon bozukluğu olmamasına, mukozada objektif bir değişiklik bulunmamasına rağmen hastalarda abartılmış subjektif şikayetler bulunabilir. Hastaların bir kısmı yapılan dolgu ve protezlerini vücutlarının bir parçası gibi algılamamaktadırlar (protez intoleransı) (14,50-55). Bazı çalışmalarda; dental tedaviler haricinde, önceden geçirilmiş hastalıklar ve ameliyatlara, hastaların yaşantılarındaki olumsuz olaylarla ya da herhangi bir neden olmaksızın ağrı ve yanma şikayetlerinin başlayabildiği de saptanmıştır (14,51).

Diş ve çene ağrısı şeklindeki somatik şikayetler dışında baş bölgesinde yanma, kompleks şikayetler, baş ağrısı, yüz ağrısı, kulak ağrısı, göz bölgesinde ağrı, boyun bölgesinde ağrı, romatizmal tarzda ağrılar, mide yanması, kalp-göğüs ağrısı gibi subjektif şikayetlerin de bulunduğu saptanmıştır (misperception, somatik

halüsinasyon). Öyle ki bu şikayetler bazen “acı biber sürülmüş”, “dili sabitlenmiş”, “mikroplar ağız içinde dolaşıyor”, “iltihap kaynağının kazınmasıyla şikayet bitecek” veya “akıntının (!) kurutulmasıyla dert bitecek” şeklinde ileri boyuta ulaşabilmektedir. Geçmek bilmeyen ağrı, yanma, tat bozukluğu, vs. gibi subjektif şikayetlerin hastalarda kanserofobi gelişmesine neden olabildiği dikkat çekmektedir (29-31,33,35-37). Kliniğimizde izlenen hastalarda da uzun yıllar boyu yanlış tanıya bağlı olarak elimine edilemeyen kronik ağrı ve yanma ile birlikte dental ve medikal tedavilerin yapılmaya devam edilmesi “çaresiz bir durum” olarak değerlendirilmekte ve kanserofobi gelişmektedir (14, 50-54). Bu nedenle hastalara sendromun detaylarının anlatılması ve özellikle kanser rizikosunun olmadığına vurgulanması oldukça önemlidir. van der Ploeg ve ark.’ın (70) yaptığı bir çalışmada hastaların % 88’inin psikosomatik kökenli AYS ile ilgili olarak detaylı bilgilendirilmemekten şikayetçi oldukları saptanmıştır.

ETYOLOJİ

AYS’nin etyolojisi bu konuda yapılan tüm çalışmalara rağmen bilinmemektedir. Biyolojik ve psikolojik faktörleri kapsayan multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Etiyolojisinde;

Lokal Faktörler; dental tedaviler, oral mukoza hastalıkları, alerjik reaksiyonlar, oral kandidiazis, parafonksiyonlar, kserostomi, hiposalivasyon

Sistemik Faktörler; beslenme bozukluğu, vitamin yetmezliği (anemi, B₁, B₂, B₁₂ eksikliği), hormonal yetmezlik, hemorajik hastalıklar, diabetes mellitus, immünolojik hastalıklar

Psikojenik ve Psikiyatrik Hastalıklar; anksiyete, depresyon, somatizasyon, kanserofobi gibi faktörlerin etkili olduğu yapılan çeşitli araştırmalarda düşünülmüştür (1,4-9,12, 15,17,18,25-27,35-38,48,49,57,58,61) .

Hemorajik hastalıklar, hormonal değişiklikler (özellikle menopoz), diabetes mellitus, gastro-intestinal hastalıklar, glossitisler, bülloz-eroziv hastalıklar, çeşitli enfeksiyonlar, kserostomi, protez stomatitisi, protez irritasyonları, alerjik reaksiyonlar gibi endojen ve eksojen faktörler ağız yanmasına neden olmaktadır. Fakat bu faktörler sonucunda yanma ile birlikte objektif olarak da gözlenebilen değişiklikler ortaya çıkmaktadır (31,33). Epidemiyolojide de farklı oranlara neden olduğu düşünülen yanma konusundaki kavram karışıklığı, AYS’nin içeriğinde endojen ve eksojen faktörler

bulunmamasına rağmen ağız yanmasına neden olan tüm olgular içerisinde değerlendirilmesinden dolayı oluşmaktadır. Bu karışıklığın önlenmesi için AYS'nin, bilinen lokal ve sistemik objektif kriterlerin etkili olduğu ağız yanmasına neden olan durumlardan ayrı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (8,12,13).

Kserostomi; AYS'li hastalarda sıklıkla ortaya çıkan bir şikayettir (% 30-70) ve bu nedenle tükürük bezi disfonksiyonunun AYS'ye neden olabileceği düşünülmüştür (18,34,35,38). Ancak yapılan çalışmalarda tüm tükürük ve parotiden salgılanan tükürüğün AYS'li ve sağlıklı bireylerde farklılık göstermediği belirlenmiştir (22,23). Antidepresan kullanan ve kullanmayan AYS'li bireylerde yapılan çalışmalarda, ilaç kullanan bireylerin tükürük miktarında azalma olmakla birlikte ilaç kullanmayan AYS'li bireylerin tükürük miktarının azalmadığı saptanmıştır(13,26).

AYS'nin psikojenik faktörler ile ilişkisi ilk kez 1946 yılında tanımlanmış (81) ve bazı çalışmalar AYS'li hastaların % 70'inin hayatının bir noktasında psikiyatrik hastalıkla ilgili bir deneyim geçirdiğini göstermiştir. Psikometrik çalışmaların bir kısmında da; AYS'li hastalardaki psikiyatrik semptomların, sağlıklı bireyler ve kronik ağrı şikayeti olan hastalardan daha fazla, ancak psikiyatrik hastalığı olan bireylerden daha az olduğu saptanmıştır. AYS'de görülen farklı psikiyatrik ve psikolojik hastalıklar depresyon, kişilik problemleri, kronik anksiyete ve kanser fobisidir. AYS ile birlikte psikiyatrik hastalığın görülme oranının % 19-85 arasında olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur(1,5,12,15,18,30,33,36,37,39,40,44,47,48,58,61,65,66,74,76-80).

Çalışmalar da, 1963 yılında Natusch ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Trombelli ve ark. (69) 33 AYS'li hastada çalışmış ve bu hastaların % 67'sinde psikolojik faktörlerin mevcut olduğunu belirlemişlerdir. Anksiyetenin çok daha etkin olduğunu ve tedavisinin de oldukça güç olduğunu vurgulamışlardır. Tedavi uygulanan hastalarda oral semptomlarda % 24 oranında azalma olması nedeniyle oral semptomlar ve psikolojik faktörler arasında bir ilişki olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak; psikojenik hastalıkların yanmanın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu ortaya konamamıştır. 251 cıvanındadır. İlerleyen bölümlerde tartışılacaktır.

Paterson ve ark. (47) 84 AYS hastası ve 69 sağlıklı birey ile yaptıkları araştırmalarında hastaları ve sağlıklı bireyleri anksiyete ve depresyon skalası ile değerlendirmişlerdir. Tüm bireylerin mevcut dişleri, protezleri, parafonksiyonel alışkanlıkları değerlendirilmiş ve AYS'li bireylerin % 61'inde parafonksiyon

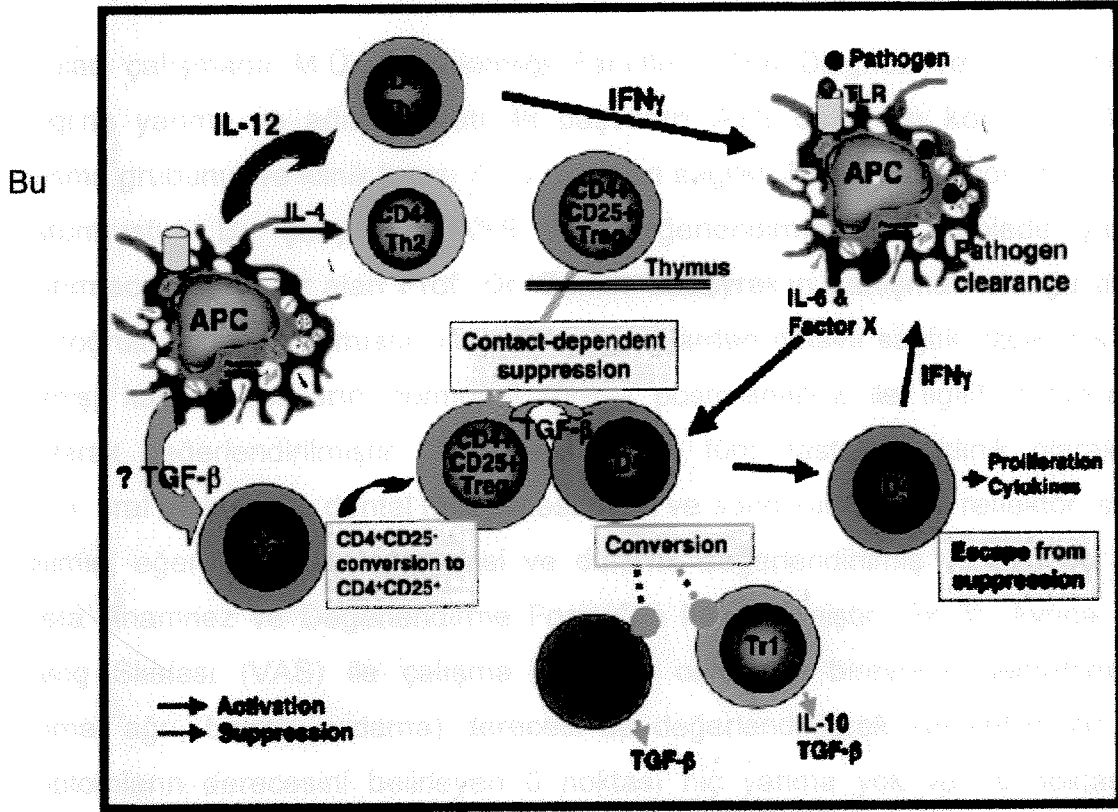
belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmada parafonksiyon ile anksiyete arasında korelasyon saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda AYS hastalarından alınan doğru anamnezin doğru tanı için şart olduğu ve doğru anamnezin de bu konuda oldukça fazla tecrübe gerektirdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmalarda, bu olguların gerçekten tecrübeli diş hekimi ve kliniklere yönlendirilmesi, kısaca multidisipliner yaklaşımın yaşam kalitelerinin devamı bakımından son derece önemli olduğu da vurgulanmıştır. Ancak bu konuda yeterli deneyime sahip olmayan gerek tıp hekimleri gerekse diş hekimleri tarafından alınan anamnez doğrultusunda hastalara yanlış tanı konmakta ve gereksiz tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Tüm bu uygulamalar sırasında hastaya yeterli bir açıklama yapılamamakta ve gerek tanı gerekse tedavi uygulamalarından da sonuç elde edilememektedir(9,14,43,50-54).

Yapılan tüm çalışmalara rağmen AYS'nin etyolojisi araştırmacılar ve klinisyenler tarafından günümüzde hala açıklanamamaktadır. Oysa son zamanlardaki literatür bilgileri; AYS hastalarında GABA düzeyi ile tükürük eser elementlerinden Mg düzeyinin azaldığı ve tükürük IL-2 / IL-6 düzeyinin arttığı saptandığı ve bu bulguların da AYS tanısının konmasında kriter olarak kullanılabileceğini vurgulamaktadır (2,10,28,41,62,72,75). Ayrıca GABA düzeyinin T reg hücreleri etkilediği de hayvan deneylerinde saptanmıştır (3,68).

T reg hücreler son yıllarda immünolojide yeni bir T hücre alt grubu olarak tanımlansalar da, 1953 yılında Nature dergisinde yayınlanan makalesinde Medawar'ın bildirdiği hücre grubu ile T reg hücrelerin özellikleri birbirine benzerdir (45). 1970'li yıllarda baskılayıcı (supressor) T hücreler üzerinde yapılan çok sayıda araştırma sayesinde immünitede klonal seleksiyondan daha farklı mekanizmaların da rol aldığı, T hücrelerin immüniteyi artırıcı etkirken aynı zamanda baskılayıcı da olabileceği fark edilmiştir (19). İnsanlarda timus, çevre kanı, dalak ve lenf nodundaki CD4⁺ T hücrelerin yaklaşık % 5'i T reg hücrelerdir. Kemik iliğinde ise bu oran T lenfositlerin % 25'i civarındadır, fenotipik ve fonksiyonel olarak tanımlanmıştır (59). T reg hücreler, aşağıdaki şekilde de izleneceği üzere immün sistemdeki farklı mekanizmalarda sitokinlerden doğrudan etkilenerek etkilerini göstermektedirler.

T reg hücrelerin etki mekanizmaları



çalışmada; ülkemiz ve dünya için çok yeni olan bu bilgilerin, AYS'nin etyolojisindeki rolü değerlendirilerek elde edilecek veriler arasındaki korelasyonun araştırılması planlanmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

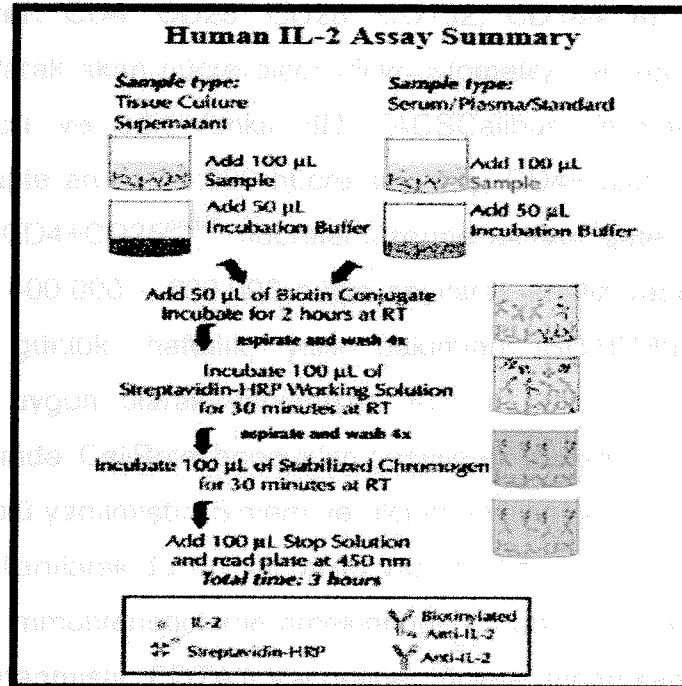
Sunulan çalışmada M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji A.D. Kliniği'ne yanma ve ağrı şikayeti ile başvuran AYS ön tanısı konmuş 30 birey "çalışma grubunu" ve klinik tanısı AYS olmayan sağlıklı 30 birey ise "kontrol grubunu" oluşturmuştur. Bu çalışmada AYS tanı değerlendirmesi; bu projede yardımcı araştırmacı olarak yer alan Prof. Dr. Semih Özbayrak'ın danışman olduğu doktora tezi doğrultusunda yapılmıştır. (14). Tüm hastalardan detaylı sağlık özgeçmiş bilgisi alınmış, kadın hastaların hormonal (pre - postmenapoz ile ilgili) durumları da sorularak değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastaların klinik olarak baş-boyun, oral mukoza ve dental muayenesi ayna ve sond kullanılarak reflektör ışığında yapılmış, eğer varsa protezin cinsi ve durumu değerlendirilmiş ve tüm bu veriler "Hasta Anamnez ve Değerlendirme Formu"na kaydedilmiştir (Ek 3). Ayrıca Visual Analog Skalası (VAS) ile çalışma grubunu oluşturan bireylerin semptomlarının (yanma, ağrı, batma, sızlama) derecesi de değerlendirilerek kaydedilmiştir. VAS; semptomların derecesini belirleyen 0 noktası hiç yanma yok ve 10 noktası çok şiddetli ağrı olarak tanımlanan 10 cm'lik bir skaladır.

Tüm hastaların radyografik muayenesi için panoramik radyografi ve eğer gerekiyorsa ilave radyografiler alınmıştır. Tüm hastalardan hemoglobin, hematokrit, açlık kan şekeri, Vit. B₁₂, serum demir, demir bağlama, folik asit tetkikleri istenmiş ve uyarılmamış tükürük örnekleri alınmıştır. Uyarılmamış tükürük 5 dk süresince toplanmıştır. Tükürük örnekleri standardizasyonu sağlamak amacıyla hastalara en az 2 saat öncesine kadar hiçbir şey yiyip içmemeleri ve herhangi bir ağız hijyeni prosedürü uygulamamaları belirtilerek sabah saatlerinde alınmıştır. Tükürük akış hızı ml/dak olarak hesaplanmıştır. Tüm bu değerlendirme sonucunda herhangi bir bulgu saptanır ise tedavi yapılması planlanmıştır.

"Hasta Bilgilendirme Formu" (Ek 1) tüm bireylere okutulduktan ve "Hasta Onay Formu" (Ek 2) onaylatıldıktan sonra hiçbir bulguya rastlanmaz ise periferik kan örnekleri ve tükürük örnekleri alınmıştır. Çalışma protokolü M.Ü. Etik Komitesi tarafından MAR-YÇ-2006-0078 protokol numarasıyla onaylanmıştır.

1. Tükürük Örnekleri:

a. IL-2 / IL-6 düzeylerinin ölçümü: IL-2 / IL-6 düzeylerinin ölçümü ELISA yöntemi ile yapılmıştır. Her iki test için de BioSource, USA kitleri kullanılmıştır. Tükürük örnekleri herhangi bir kimyasal işleme tabi tutulmadan % 65'lik nitrik asitle muamele edilerek iki ayrı tüpte saklanmıştır, daha sonra yapılan deneme çalışmalarında asitle prezerve edilen örneklerde daha sağlıklı sonuçlar elde edildiği saptanarak bu örneklerden sitokin analizleri yapılmıştır. Invitrogen (BioSource) sitokin kitleri katı faz sandviç yöntemi ile hazırlanmış ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) kitleridir. IL-2 ya da IL-6'ya özgül monoklonal antikor ile kaplanan kuyucuklara standartlar, kontroller ve örnekler pipetlenir, sonra biyotinle işaretlenmiş ikinci bir monoklonal antikor eklenir. İlk inkübasyon sırasında IL-2 veya IL-6 antijeni bir ucundan immobilize antikora bağlanırken diğer ucundan biyotinlenmiş antikora bağlanır, ikinci antikorun fazlası yıkama sonrasında ortamdaki uzaklaştırıldıktan sonra ortama streptavidin-peroksidaz enzimi eklenir. Bu enzim biyotinlenmiş antikora bağlanarak sandviğin dördüncü katmanını oluşturur. İkinci bir inkübasyon ve enzim artıklarını yıkama sonrasında ortama bir substrat solüsyonu eklenir, substrat enzime bağlanınca renk reaksiyonu oluşturur. Oluşan renk yoğunluğu ortamda bulunan IL-2 ya da IL-6 konsantrasyonu ile doğrudan orantılıdır. Analiz kısaca aşağıda belirtilen aşamalarda gerçekleştirilmiştir.



Bu kitlerle saptanabilen IL-6 dozu <2.0 pg/ml, IL-2 dozu ise <4.0 pg/ml olarak bildirilmiştir.

b. Eser element analizi: Eser element analizinde Cu, Mg ve Zn düzeylerinin kantitatif ölçümleri atomik absorpsiyon sistemi ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Atomik absorpsiyon spektrofotometre sistemi elementlerin farklı dalga boylarındaki ışığı absorbe etme özelliğine dayanarak kantitatif tayin yapan bir sistemdir. Eser elementler alevli sistem (flame spectrophotometry) kullanılarak çalışılmıştır. Her ölçüm için standart ve kalibratörler kullanılarak iç kalite kontrol programına uygun sonuçlar elde edilerek örnekler çalışmaya alınmıştır.

2. Kan Örnekleri:

a. GABA düzeylerinin ölçümü: Hastalardan alınacak kan örneklerinde GABA düzeylerinin ölçümü HPLC sistemi ile yapılmıştır. GABA ölçümleri için Thermofinnigan Surveyor HPLC sistemi kullanıldı. C-18 silika HPLC kolonları kullanıldı. 1-286 nm'de UV detektörle ölçüm yapıldı. Akış hızı 1.5 ml/dk, akış süresi 15 dakika, enjeksiyon hacmi 20 mikrolitre olan bir protokol oluşturuldu. Örnek, standart ve internal standartlara densil türevlendirme yapıldı. Her örnek ile birlikte internal standart geçirildi. Mobil faz olarak trimetil amonyum içinde 35/65 metanol / su karışımı kullanıldı.

b. T reg hücreler: CD4, CD25, CD28, CD152, CD184 ve Foxp-3 monoklonal antikorları kullanılarak akan hücre ölçer (flow cytometry) ile ölçülmüştür. Ölçüm için otomatik yükleyicili ve dört renkli BD FACSCalibur sistemi kullanılmıştır. Bu ölçümlerde her tüpte en az 10,000 hücre sayılmış, CD4+CD25+Foxp-3+ hücrelerin saptandığı tüpte CD4+CD25^{parlak} hücreler üzerine alınan "gate" içinde en az 2000 hücre / toplamda 400,000 – 600,000 hücre sayılarak analiz yapılmıştır. Akan hücre ölçer sisteminin günlük, haftalık, yıllık bakımları ISO15189 akreditasyonunda belirtilen ilkelere uygun olarak yapılmıştır. Kısaca belirtmek gerekirse; her gün sistemin ilk açılışında CaliBrite boncuklar geçirilerek sistemin floresans ölçümü ve renk ayrımı kontrolü yapılmıştır. Sistem ve ölçüm verifikasyonu için MultiCheck kalite kontrol ürünleri kullanılarak düzenli ölçümler yapılmıştır.

Örnekler standart immünfenotipleme örneklerinde kullanılan direkt boyama tekniği ile boyanmış ve hazırlanmıştır. EDTA'lı Vacutainer tüplere alınan kan örneklerinden aynı gün her örnek tüpüne 100 mikrolitre tam kan konmuş, her tüpe ilgili antikor /

antikorlardan 20 mikrolitre eklenmiş, 15 dakika oda ısısında karanlıkta inkübasyon sonrasında tüplere 2 ml NH_4Cl_2 eklenerek eritrosit lizisi sağlanmış, iki kez yıkama sonrasında örnekler analize hazır hale gelmişlerdir. $\text{CD4}+\text{CD25}+\text{Foxp-3}+$ hücrelerin ölçümü için iki $\text{CD4}+\text{CD25}+$ örnek tüpü hazırlanmış, ilk tüp iç kalite kontrol olarak kullanılırken ikinci tüpte hücre içi Foxp-3 boyaması için IntraPrep (Beckman Coulter, ABD) solüsyonu kullanılarak hücre membranı geçirgen hale getirilmiş ve Foxp-3 antikor eklenerek 20 dakika karanlıkta, oda ısısında inkübe edildikten sonra ortamda kalan fazla antikorun uzaklaştırılması için yapılan yıkama sonrasında analize hazır hale gelmiştir. Monoklonal antikorlar tüplerde aşağıdaki kombinasyonlarla çalışılmıştır.

1. Otofloresans tüpü (negatif kontrol)
2. CD4-FITC/CD28-PE
3. CD4-FITC/CD152-PE
4. CD4-FITC/CD184-PE
5. CD4-PerCp/CD25-PE
6. Hücre içi için negatif kontrol
7. $\text{CD4-PerCp/CD25-PE/Foxp-3-FITC}$

c. Serum örneklerinden CBA (Cytometric Bead Array) ile Th1/Th2 profili sitokinlerin analizi: Araştırma projesinin kapsamında olmayan ancak Centro Laboratuvarları tarafından sağlanan Becton Dickinson CBA Th1/Th2 kiti ile çalışılmıştır. BD CBA kiti Luminex kitlerinden esinlenerek oluşturulan "multiplex" analit kiti yapısındadır. ELISA'dan temel farklılığı ölçümlerin akan hücre ölçer (flow cytometry) ile yapılması ve aynı tüp içinde çok sayıda analitin analizinin yapılabilmesidir. Bu kit kullanılarak serumda IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF alfa (Tümör Nekrotizan Faktör alfa) ve IFNgamma (Interferon gamma) ölçümleri yapılmıştır. ELISA'ya benzer şekilde standart solüsyonların analizi yapılarak bir standart eğri oluşturulmuş, sonra sırası ile hasta örnekleri geçirilerek karşılaştırmalı kantitatif sonuçlar elde edilmiştir.

3. Psişik Testler:

Ayrıca tüm hastalara "Spielberger Durumluluk - Süreklilik Kaygı Testi (DKT-SKT)" ve "Zung Depresyon Ölçeği (ZDP)" uygulanarak anksiyete ve depresyon değerleri de saptanmıştır. ZDP; Hastane Kaygı Testi, Beck Depresyon Testi, Hamilton Depresyon

Testi gibi psikometrik testler ile beraber karşılaştırmalı veya tek başına en doğru ve işlemler sırasında diğer faktörlerden en az etkilenen bir depresyon testi olarak kullanılmaktadır. Bu ölçekte depresif hastalığı karakterize eden 20 madde bulunur ve her madde hastanın durumuna en çok uyan “hiçbir zaman veya ender olarak”, “bazen”, “sık sık”, “çoğunlukla veya her zaman” şeklindeki ifadelerden biri seçilerek işaretlenir. Bu ifadeler 1-4 arası puanlanır. Depresyonun şiddetini belirtmek için puanlandırma: -50'nin altında: Normal sınırlar içinde, psikopatoloji yok, -50-59 arası: Hafif düzeyde depresyon, -60-69 arası: Orta-belirgin düzeyde depresyon, -70 ve üstü: Şiddetli - en ileri düzeyde depresyon.

DKT-SKT, iki faktörlü kaygı kuramına dayanarak geliştirilmiş 40 maddeden oluşan bir ölçektir. DKT, bireyin belirli bir anda kendini nasıl hissettiğini ölçmeye yönelik 20 maddeden oluşmuştur. SKT ise bireyin genellikle kendini nasıl hissettiğini değerlendiren 20 maddeyi içerir. Bu sorulara verilen cevaplar puanlandırılarak yorumlanır. Bu çalışmada normal yetişkinler için sınır olarak DKP 33.97 ve SKP 42.65 şeklinde alınmıştır.

4. İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t testi ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi ve Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

6. BULGULAR

Çalışma M.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji A.D. Kliniği'nde yaşları 23 ile 74 arasında değişmekte olan 40'ı (% 66.7) kadın ve 20'si (% 33.3) erkek olmak üzere toplam 60 birey üzerinde yapılmıştır. Bireylerin ortalama yaşı 52.55 ± 10.11 'dir. Olgular "çalışma" (n=30) ve "kontrol" (n=30) olmak üzere iki grup halinde incelenmiştir.

Tablo 1 Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

		Çalışma (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	P
●Yaş		54,23±12,78	50,87±6,23	0,202
		n (%)	n (%)	
◆Cinsiyet	Kadın	19 (% 63,3)	21 (% 70,0)	0,584
	Erkek	11 (% 36,7)	9 (% 30,0)	
◆Eğitim Düzeyi	Okula gitmemiş	5 (% 16,7)	-	0,002**
	İlköğretim	13 (% 43,3)	4 (% 13,3)	
	Lise	4 (% 13,3)	10 (% 33,3)	
	Üniversite/Master/Doktora	8 (% 26,7)	16 (% 53,3)	
◆Menopoz	Menopoz	4 (% 21,1)	2 (% 9,5)	0,005**
	Postmenopoz	12 (% 63,2)	5 (% 23,8)	
	Menstruasyon	3 (% 15,8)	14 (% 66,7)	
◆Çocuk		27 (% 90,0)	21 (% 70,0)	0,050*
◆Sigara		5 (% 16,7)	12 (% 40,0)	0,045*
◆Alkol		-	1 (% 3,3)	1,000

●: Student t testi

◆: Ki-kare testi

♣: Fisher's exact test

*p<0.05

**p<0.01

Yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Eğitim düzeyi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Çalışma grubunda okula gitmeyen (% 16.7) ve ilköğretim mezunu (% 43.3) sayısı kontrol grubundan daha yüksek iken; kontrol

grubunda lise (% 33.3) ve üniversite/master/doktora (% 53.3) mezunu sayısı çalışma grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

Menopoz durumuna göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.01$). Çalışma grubunda menopoz (% 21.1) ve postmenopoz (% 63.2) dönemindeki kadın bireyler kontrol grubundan daha fazla iken, kontrol grubunda menstruasyon dönemindeki (% 66.7) bireylerin sayısı çalışma grubundan anlamlı düzeyde yüksektir.

Çocuk varlığına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Çalışma grubunda çocuk sahibi olan bireylerin sayısı (% 90), kontrol grubundan (% 70) anlamlı düzeyde yüksektir.

Sigara kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0.05$). Çalışma grubunda sigara içenlerin sayısı (% 16.7), kontrol grubundaki sigara içenlerden (% 40) anlamlı düzeyde düşüktür.

Alkol kullanımına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma grubundaki bireylerin hiçbiri alkol kullanmıyorken, kontrol grubunda sadece 1 birey alkol kullanmaktadır.

Hastaların dental muayeneleri sonucunda: çalışma grubunda 20 bireyin köprü restorasyonu, 5 bireyin üst total, 2 bireyin alt total, 6 bireyin üst bölümlü, 9 bireyin alt bölümlü protez kullandığı, 7 bireyin ise hiçbir protetik restorasyonu olmadığı; kontrol grubunda ise 24 bireyin köprü restorasyonu, 2 bireyin üst bölümlü protez, 2 bireyin alt bölümlü protez kullandığı, 12 bireyin ise hiçbir protetik restorasyonu olmadığı saptanmıştır.

Tablo 2 ZDP, DKP, SKP bakımından grupların değerlendirilmesi

	Çalışma (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	P
•ZDP	34,10±9,32	31,77±8,14	0,306
•DKP	35,90±10,59	35,73±11,10	0,953
•SKP	46,97±13,72	40,20±9,52	0,031*

•: Student t testi

* $p<0.05$

Çalışma ve kontrol grubunun ZDP ve DKP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma grubunun SKP değerleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0.05$).

Çalışma grubu VAS düzeyleri 3 ile 10 arasında değişmekte olup ortalaması 8.00 ± 1.78 'dir.

Tablo 3 Çalışma ve kontrol grubunun stimüle edilmemiş tükürük akış hızlarının değerlendirilmesi

	Çalışma Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	t
Stimüle edilmemiş tükürük akış hızı (ml/min)	0.38±0.05	0.42±0.08	-0,28

Student-t testi

Çalışma ve kontrol grubunun stimüle edilmemiş tükürük akış hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 4 Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar sonuçlarının istatistiksel değerlendirmesi

[Normal değerler; Açlık kan şekeri: 70-120mg%; Hb: 14-17gr%erkek, 12-14gr%kadın; Hct: 40-54ml%erkek, 37-47ml%kadın; Fe^{+2} : 40-150 UG/DL; Fe^{+2} bağlama: 200-460 UG/DL; Vit B₁₂: 150-825 PG/ML; Folik asit: 3-17 ng/ml]

	Çalışma Ort±SS	Kontrol Ort±SS	t
Açlık kan şekeri	91,65±13,34	91,08±15,63	0,16
Hb	13,72±1,90	13,38±1,68	0,76
Hct	40,24±3,65	39,31±4,53	0,91
Fe^{+2}	99,29±32,75	87,28±35,75	1,39
Fe^{+2} bağlama	356,76±71,62	335,59±87,14	1,06
Vit B ₁₂	332,76±149,51	397,55±181,69	-1,55
Folik asit	8,47±3,30	8,72±4,47	-0,26

Student-t testi

Çalışma ve kontrol grubunun laboratuvar incelemeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Ayrıca tüm bireylerden alınan anamnezde: çalışma grubunda 11 hastanın hipertansiyon, 3 hastanın diabetes mellitus, 3 hastanın hipertiroid; kontrol grubunda

ise 5 hastanın hipertansiyon, 2 hastanın diabetes mellitus, 2 hastanın hipertiroid ve 1 hastanın da romatoid artrit hastası olduğu saptanmıştır.

Tablo 5 Çalışma grubunda şikayet süresi, şekli, şiddeti ve lokalizasyonunun değerlendirilmesi

		N	%
Şikayet Süresi	< 12 ay	6	20,0
	1-2 sene	3	10,0
	2-4 sene	6	20,0
	4-6 sene	6	20,0
	≥ 6 sene	9	30,0
Şikayet Tanımı	Ağrı hissi	15	50,0
	Yanma hissi	27	90,0
	Batma hissi	2	6,7
	Zonklama	2	6,7
	Delinme hissi	-	-
	Uyuşma hissi	6	20,0
	Yutkunma güçlüğü	2	6,7
Şikayet Derecesi	Nefes alamama	1	3,3
	Hafif	2	6,7
	Orta	8	26,7
	Şiddetli	13	43,3
	Çok Kötü	7	23,3
Şikayetin Başlangıç Yeri	Dil	19	63,3
	Damak	9	30,0
	Dişeti	7	23,3
	Diş	4	13,3
	Dudaklar	3	10,0
	Yanak içi	2	6,7
	Boğaz	2	6,7
	Ağız tabanı	1	3,3
	Alveol kreti	1	3,3
Şikayet Tarafı	Tek	14	46,7
	Çift	16	53,3

Bireylerin % 20'sinin şikayet süresi 1 yılın altında iken % 10'unun 1-2 sene arasında, % 20'sinin 2-4 sene arasında, % 20'sinin 4-6 sene arasında ve % 30'unun 6 sene ve üzerindedir. Bireylerin % 50'si şikayetlerini ağrı hissi, % 90'ı yanma hissi, % 6.7'si batma hissi, % 6.7'si zonklama, % 20'si uyuşma hissi, % 6.7'si yutkunma güçlüğü ve % 3.3'ü nefes alamama şeklinde tanımlamışlardır. Bireylerin % 6.7'si şikayet derecelerini hafif, % 26.7'si orta, % 43.3'ü şiddetli ve % 23.3'ü çok kötü olarak ifade etmişlerdir. Bireylerin % 63.3'ünün şikayetlerinin başlangıç yeri dil iken, % 30'unun damak, % 23.3'ünün dişeti, % 10'unun dudaklar, % 6.7'sinin yanak içi, % 6.7'sinin boğaz ve 1'er (% 3.3) olgunun ağız tabanı ile alveol kretidir. Bireylerin % 46.7'sinin şikayeti tek taraflı iken, % 53.3'ünün şikayeti çift taraflıdır.

Tablo 6 Çalışma grubunun AYS'ye bağlı olarak ortaya çıkan semptomlarının değerlendirilmesi

		n	%
Ağız Kuruluğu Hissi	Evet	11	36,7
	Hayır	15	50,0
	Bazen	4	13,3
Ağızda Tat Değişikliği	Evet	15	50,0
	Hayır	13	43,3
	Bazen	2	6,7
Hissedilen Tat Değişikliği (n=17)	Acı	7	41,2
	Kötü	4	23,5
	Metalik	3	17,6
	Tat alamama	2	11,8
	Tatlı	1	5,9
Şikayet Zamanı	Uyandığında şikayet yok gün içinde başlıyor ve artıyor	14	46,7
	Uyandığında başlıyor ve giderek artıyor	15	50,0
	Tatil günlerinde artıyor	1	3,3
Yeme Esnasında Şikayet	Evet	1	3,3
	Hayır	29	96,7
Şikayetin Uykudan Uyandırması	Evet	4	13,3
	Hayır	24	80,0
	Bazen	2	6,7
Uyku Düzeninde Bozukluk Yaratması	Evet	7	23,3
	Hayır	23	76,7
Uykuya Dalmakta Zorlanma	Evet	9	30,0
	Hayır	21	70,0

Bireylerin % 36.7'si ağız kuruluğu hissediyorken, % 50'si ağız kuruluğu hissetmediğini ve % 13.3'ü bazen hissettiğini söylemiştir. Bireylerin % 50'si ağızda tat değişikliği hissettiğini söylerken, % 43.3'ü tat değişikliği hissetmediğini ve % 6.7'si bazen hissettiğini söylemiştir. Ağızda tat değişikliği hissettiğini söyleyen 17 bireyin; % 41.2'si hissettiği tat değişikliğini acı olarak tanımlarken, % 23.5'i kötü, % 17.6'sı metalik, % 11.8'i tat alamama ve sadece 1 birey de (% 5.9) tatlı olarak tanımlamıştır. Bireylerin % 46.7'si uyandığında şikayeti olmadığını ancak gün içinde başlayıp arttığını ifade ederken, % 50'si uyandığında başladığını ve giderek arttığını söylemiştir. Sadece 1 birey (% 3.3) şikayet zamanını tatil günlerinde şeklinde tanımlamıştır. Sadece 1 birey (% 3.3) yemek yeme esnasında şikayeti olduğunu söylemiştir. Bireylerin % 13.3'ü şikayetin uykudan uyandırdığını söylerken, % 80'i uyandırmadığını, % 6.7'si ise bazen uyandırdığını söylemiştir. Bireylerin % 23.3'ü

şikayetinin uyku düzeninde bozukluğa neden olduğunu söylerken; % 30'u şikayetinden dolayı uykuya dalmakta zorlandığını ifade etmiştir.

Tablo 7 Çalışma grubunun semptomlarının arttığı ve azaldığı durumların değerlendirilmesi

		n	%
Şikayette Azalma	Evet	22	73,3
	Hayır	8	26,7
Şikayetin Azaldığı Durumlar (n=22)	Yemek yerken	12	54,5
	Uykuda	11	50,0
	Su içerken	8	36,4
	Çalışırken	4	18,2
	Dinlenirken	3	13,6
	Sakız çiğnerken	2	9,1
	Diğer (gezerken, düşünmezsem gibi)	5	22,7
Şikayette Artma	Evet	19	63,3
	Hayır	11	36,7
Şikayetin Arttığı Durumlar (n=19)	Konuşurken	10	52,6
	Soğukta	5	26,3
	Baharatlı, acı ve ekşili gıdalar	4	21,1
	Diğer (kuru yemiş, stres gibi)	7	36,8

Bireylerin % 73.3'ü (n= 22) şikayetinin azaldığı durumlar olduğunu belirtmiş; % 54.5'i yemek yerken, % 50'si uykuda, % 36.4'ü su içerken, % 18.2'si çalışırken, % 13.6'sı dinlenirken, % 9.1'i sakız çiğnerken ve % 22.7'si diğer durumlarda şikayetinin azaldığını ifade etmiştir. Bireylerin % 63.3'ü de (n= 19) şikayetini arttıran durumlar olduğunu belirtmiş; % 52.6'sı konuşurken, % 26.3'ü soğukta, % 21.1'i baharatlı, acı ve ekşili gıdalar ile ve % 36.8'i diğer durumlarda şikayetinin arttığını ifade etmiştir.

Tablo 8 Çalışma grubunun farklı lokalizasyonlardaki şikayetleri ve kanserofobinin değerlendirilmesi

		n	%
Başka Şikayet	Boyun bölgesinde ağrı	11	36,7
	El-ayak bölgesinde ağrı uyuşma	11	36,7
	Kalp-göğüs ağrısı	7	23,3
	Yüz bölgesinde ağrı-yanma	6	20,0
	Mide ağrısı	6	20,0
	Yorgunluk	5	16,7
	Baş bölgesinde yanma	4	13,3
	Halsizlik	3	10,0
Kötü Bir Hastalığa Sahip Olduğunu Düşünme	Evet	19	63,3
	Hayır	11	36,7

Bireylere başka şikayetleri olup olmadığı sorulduğunda; % 36.7'si boyun bölgesinde ağrı, % 36.7'si el-ayak bölgesinde ağrı ve uyuşma, % 23.3'ü kalp-göğüs ağrısı, % 20'si yüz bölgesinde ağrı-yanma, % 20'si mide ağrısı, % 16.7'si yorgunluk hissi, % 13.3'ü baş bölgesinde yanma ve % 10'u halsizlik olduğunu söylemiştir. Bireylerin % 63.3'ü şikayetlerinden dolayı kötü bir hastalık olasılığını aklına getirdiğini belirtmiştir.

Tablo 9 Çalışma ve kontrol grubunun tükürük eser element düzeylerinin değerlendirilmesi

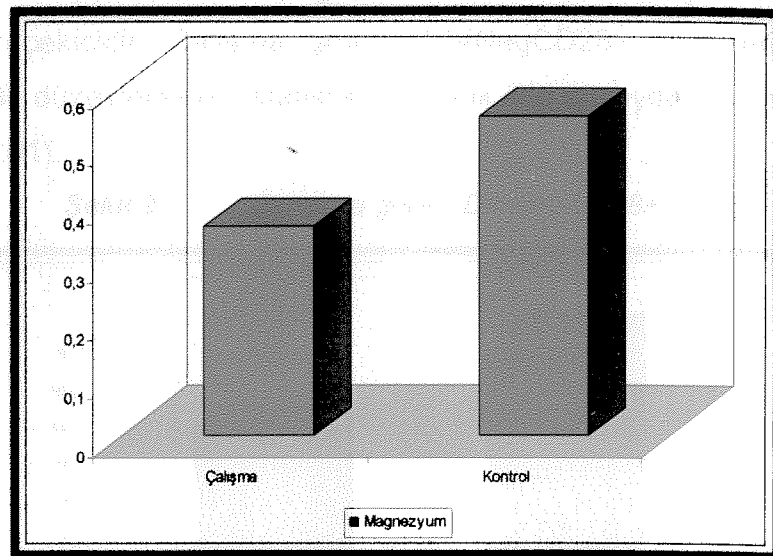
	Çalışma (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	P
Magnezyum	0,36±0,18	0,55±0,30	0,005**
Çinko	48,87±16,63	46,67±16,08	0,605
Bakır	8,09±10,52	8,32±6,65	0,921

Student t testi

** p<0.01

Çalışma grubunun tükürük örneklerinde saptanan Mg düzeyi, kontrol grubunun Mg düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde düşüktür (p<0.01). Çalışma ve kontrol grubunun Zn ve Cu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Şekil 1 Gruplara göre Mg düzeyi grafiği



Tablo 10 Çalışma ve kontrol grubunun T Reg hücre düzeylerinin değerlendirilmesi

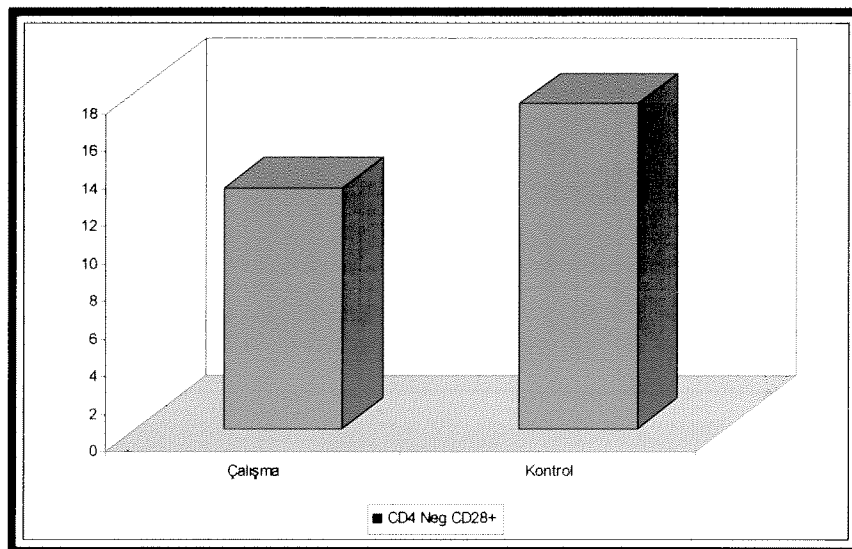
	Çalışma (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	p
CD4+	43,18±7,52	44,26±7,96	0,591
CD4+CD28+	35,49±7,94	39,05±8,07	0,091
CD4 Neg CD28+	12,87±4,61	17,36±6,58	0,003**
CD28+	48,19±10,92	56,58±10,11	0,003**
CD4NegCD184+	33,37±7,46	35,25±11,45	0,456
CD184+	41,63±10,13	47,38±17,38	0,124
CD4+CD25+	4,78±7,39	5,35±5,17	0,731
CD25(PE)+	10,71±12,08	14,53±9,33	0,176
FOXP-3 Poz (CD4+CD25+)	16,55±13,27	12,35±12,08	0,205
FOXP-3 Neg (CD4+CD25+)	0,26±0,62	0,13±0,15	0,252
CD4+CD152+	0,35±0,54	1,23±3,71	0,208
CD4 Neg CD152+	0,35±0,54	1,22±3,71	0,250
CD152+	1,82±2,48	2,83±4,08	0,094
CD4+CD184+	2,16±2,65	4,06±5,43	0,141

Student t testi

** p<0.01

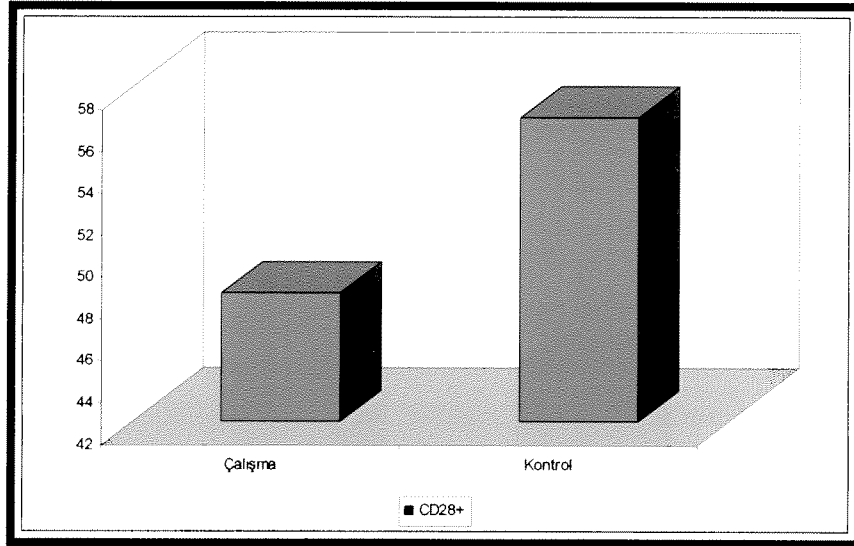
Çalışma ve kontrol grubu CD4+ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma ve kontrol grubu CD4+CD28+ düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmama ile birlikte çalışma grubu CD4+CD28+ düzeylerinin, kontrol grubu CD4+CD28+ düzeylerinden daha düşük olması dikkat çekicidir. Çalışma grubu CD4NegCD28+ düzeyleri, kontrol grubu CD4NegCD28+ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olacak şekilde düşüktür ($p<0.01$).

Şekil 2 Gruplara göre CD4 Neg CD28+ grafiği



Çalışma grubu CD28+ düzeyleri, kontrol grubu CD28+ düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı olacak şekilde düşüktür ($p<0.01$).

Şekil 3 Gruplara göre CD28+ grafiği



Çalışma ve kontrol grubu CD4+NegCD184+, CD184+, CD4+CD25+, CD25(PE)+, FOXP-3 Poz (CD4+CD25+), FOXP-3 Neg (CD4+CD25+), CD4+CD152, CD4NegCD152, CD4+CD184 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Çalışma ve kontrol grubu CD152+ düzeyleri arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte çalışma grubu CD152+ düzeylerinin, kontrol grubu CD152+ düzeylerinden daha düşük olması dikkat çekicidir.

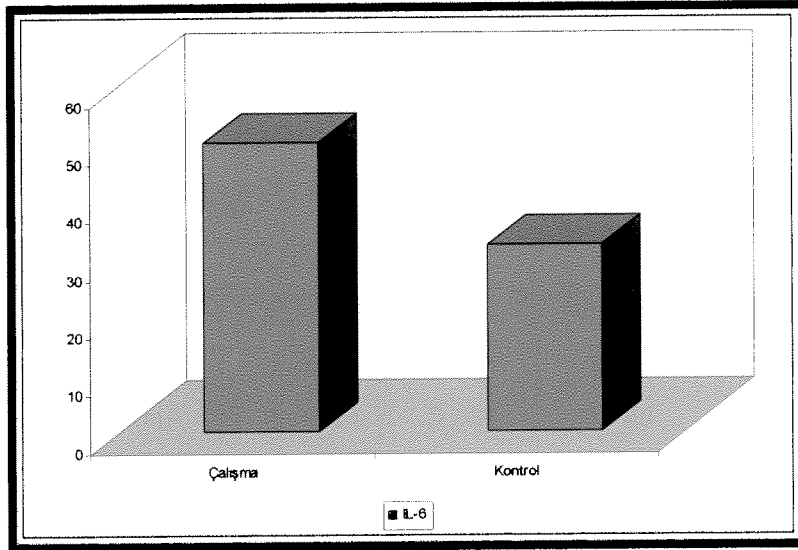
Tablo 11 Çalışma ve kontrol grubunun tükürük sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Çalışma Medyan Per (%25-%75)	Kontrol Medyan Per (%25-%75)	P
IL-2	31,20 (9,05-133,75)	36 (15-148,25)	0,258
IL-6	53,15 (30,87-69,50)	27,10 (7,57-50,17)	0,069

Mann Whitney U test ($p>0.05$)

Çalışma ve kontrol grubu IL-2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma grubu IL-6 düzeyleri, kontrol grubu IL-6 düzeylerinden daha yüksek olup bu farklılık anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Şekil 4 Gruplara göre tükürük IL-6 düzeyleri grafiği



Tablo 12 Çalışma ve kontrol grubu tükürük IL-2 ve IL-6 düzeyleri ile ZDP, DKP ve SKP arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		IL-2		IL-6	
		R	P	R	P
Çalışma	ZDP	-0,055	0,773	0,009	0,963
	DKP	-0,042	0,827	0,047	0,805
	SKP	-0,125	0,510	0,085	0,654

Pearson Korelasyon Testi

Çalışma grubunda; IL-2 ve IL-6 ile ZDP, DKP ve SKP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 13 Çalışma grubu tükürük sitokin düzeyleri ve VAS arasındaki korelasyon

Çalışma	VAS	
	R	p
IL-2	-0,054	0,778
IL-6	-0,111	0,560

Spearman's Rho Test

Çalışma grubunda VAS ile IL-2 ve IL-6 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 14 Çalışma grubu tükürük eser element ve ZDP, DKP ve SKP arası ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışma	ZDP		DKP		SKP	
	R	P	R	P	R	P
Magnezyum	-0,207	0,272	-0,174	0,358	-0,105	0,580
Çinko	-0,140	0,460	0,043	0,819	0,013	0,948
Bakır	-0,049	0,795	-0,054	0,775	0,041	0,830

Pearson Korelasyon Testi

ZDP, DKP ve SKP ile Mg, Zn ve Cu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 15 Çalışma grubu T Reg hücreler ve ZDP, DKP ve SKP arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

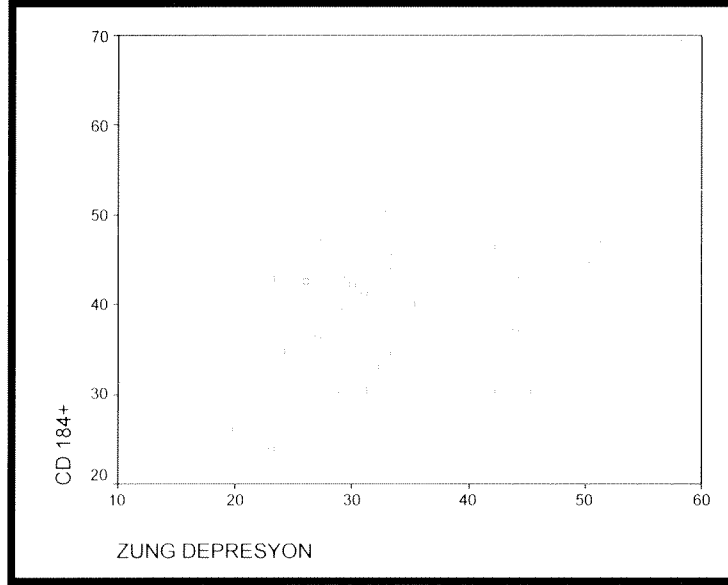
Çalışma Grubu	ZDP		DKP		SKP	
	R	P	R	P	R	P
CD4+	0,004	0,985	0,258	0,169	0,361	0,050*
CD4+CD28+	0,070	0,713	0,231	0,219	0,184	0,330
CD4 Neg CD28+	-0,096	0,615	-0,100	0,598	-0,150	0,430
CD28+	-0,056	0,771	0,066	0,731	0,032	0,867
CD4NegCD184+	0,232	0,218	0,176	0,352	0,060	0,754
CD184+	0,396	0,031*	0,248	0,186	0,099	0,604
CD4+CD25+	0,175	0,356	-0,025	0,897	0,031	0,870
CD25(PE)+	0,174	0,357	-0,090	0,634	0,047	0,805
FOXP-3 Poz (CD4+CD25+)	0,218	0,248	0,171	0,367	0,052	0,785
FOXP-3 Neg (CD4+CD25+)	-0,123	0,517	-0,239	0,204	-0,304	0,103
CD4+CD152+	-0,262	0,162	0,011	0,956	-0,247	0,188
CD4 Neg CD152+	-0,141	0,456	-0,160	0,399	-0,215	0,255
CD152+	-0,186	0,325	-0,148	0,436	-0,252	0,180
CD4+CD184+	0,251	0,180	0,119	0,529	0,059	0,757

Pearson Korelasyon Testi

* $p<0.05$

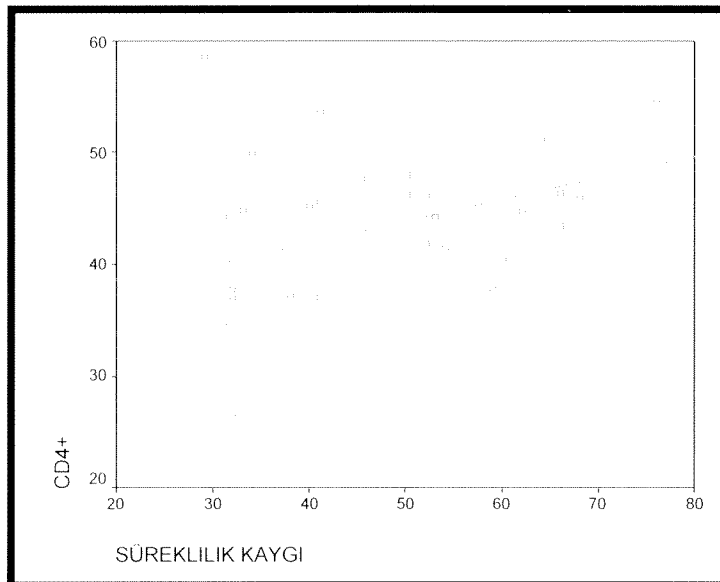
ZDP ile CD184+ arasında pozitif yönde, % 39.6 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunurken ($p<0.05$) ZDP ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Şekil 5 CD+184 ile ZDP korelasyonu



DKP ile parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$). SKP ile CD4+ arasında pozitif yönde, % 36.1 düzeyinde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunurken ($p<0.05$), SKP ile diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Şekil 6 CD4+ ile SKP korelasyonu



Tablo 16 Çalışma grubunun tükürük eser element düzeyleri ile VAS korelasyonu

Çalışma	VAS	
	r	P
Magnezyum	0,109	0,567
Çinko	-0,170	0,370
Bakır	-0,151	0,425

Pearson Korelasyon Testi

VAS puanı ile Mg, Zn ve Cu düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 17 Çalışma grubunun T Reg hücre düzeyleri ile VAS korelasyonu

Çalışma	VAS	
	R	P
CD4+	0,204	0,280
CD4+CD28+	0,210	0,266
CD4 Neg CD28+	0,146	0,441
CD28+	0,205	0,277
CD4NegCD184+	-0,001	0,546
CD184+	0,099	0,603
CD4+CD25+	-0,048	0,801
CD25(PE)+	-0,070	0,712
FOXP-3 Poz (CD4+CD25+)	0,083	0,665
FOXP-3 Neg (CD4+CD25+)	-0,084	0,660
CD4+CD152+	-0,022	0,910
CD4 Neg CD152+	-0,118	0,536
CD152+	-0,115	0,546
CD4+CD184+	0,136	0,474

Pearson Korelasyon Testi

VAS puanı ile parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Tablo 18 Çalışma ve kontrol grubunun serum sitokin düzeylerinin değerlendirilmesi

	Çalışma (Ort±SS)	Kontrol (Ort±SS)	p
IL-2	16,79±8,70 (15)	37,73±41,05 (17,3)	Z: -1,982; p:0,047*
IL-4	20,66±16,32 (15)	23,00±18,48 (15)	Z: -0,466; p:0,641
IL-6	26,04±20,80 (18,5)	20,11±14,63 (17,3)	Z: -1,450; p:0,147
IL-10	16,62±9,85 (14,5)	15,76±8,94 (14,5)	Z: -0,518; p:0,605
TNF-α	39,09±29,40 (23)	70,83±42,44 (66,3)	Z: -3,342; p:0,001**
IFNgamma	15,25±1,99	15,15±2,29	Z:-0,074; p:0,941

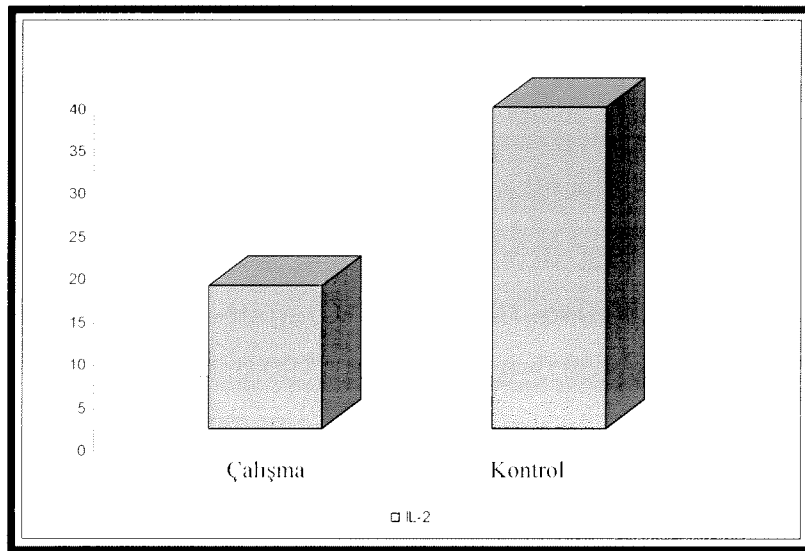
Z: Mann Whitney U test

* p<0.05

** p<0.01

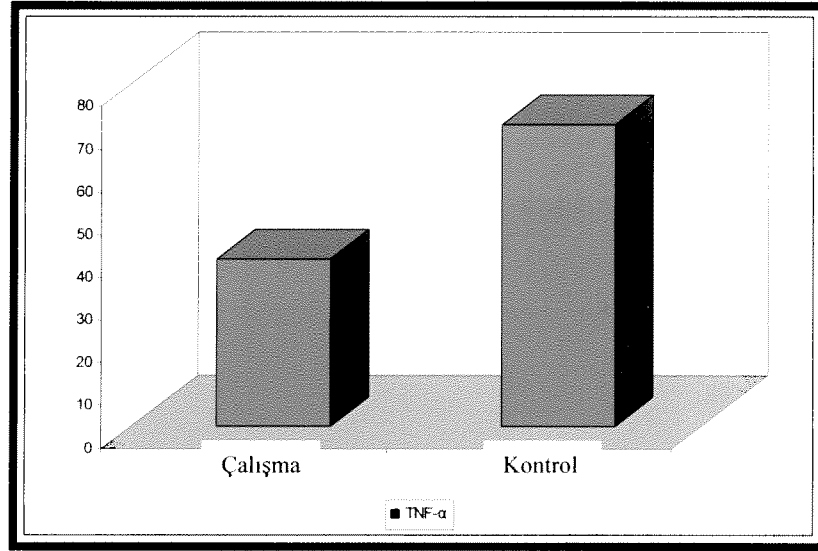
Çalışma grubu IL-2 düzeyleri, kontrol grubu IL-2 düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktür (p<0.05). Çalışma ve kontrol grubu IL-4, IL-10 ve IFNgamma düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Şekil 7 Gruplara göre serum IL-2 düzeyinin grafiği



Çalışma grubu IL-6 düzeyleri, kontrol grubu IL-6 düzeylerine göre yüksek olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Çalışma grubu TNF- α düzeyleri, kontrol grubu TNF- α düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı şekilde düşüktür ($p<0.01$).

Şekil 8 Gruplara göre serum TNF- α düzeyinin grafiği



Tablo 19 Çalışma grubunun ZDP, DKP ve SKP korelasyonu

		ZDP	DKP	SKP
Çalışma	IL-2	0,060	0,034	0,071
	IL-4	-0,088	-0,044	-0,052
	IL-6	-0,314	-0,155	-0,244
	IL-10	0,051	-0,129	-0,204
	TNF- α	0,048	-0,200	-0,069
	IFNgamma	0,097	0,064	0,004

Spearman's Rho korelasyon testi

** $p<0.01$

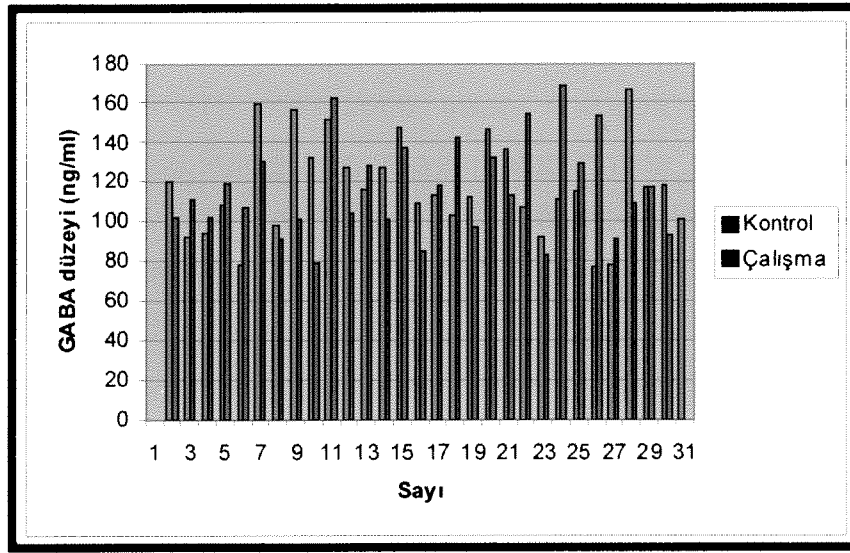
ZDP ile IL-2 (r : 0.060; p : 0.754, $p>0.05$), IL-4 (r : -0.088, p : 0.645, $p>0.05$), IL-6 (r : -0.314, p : 0.091, $p>0.05$), IL-10 (r : 0.051, p : 0.791, $p>0.05$), TNF- α (r : 0.048, p : 0.801, $p>0.05$) ve IFNgamma (r : 0.097, p : 0.611, $p>0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

DKP ile IL-2 (r : 0.034, p : 0.857, $p>0.05$), IL-4 (r : -0.044, p : 0.816, $p>0.05$), IL-6 (r : -0.155, p : 0.414, $p>0.05$), IL-10 (r : -0.129, p : 0.498, $p>0.05$), TNF- α (r : -0.200, p :

0.290, $p>0.05$) ve IFN γ (r : 0.064, p : 0.737, $p>0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

SKP ile IL-2 (r : 0.071; p : 0.709, $p>0.05$), IL-4 (r : -0.052, p : 0.783, $p>0.05$), IL-6 (r : -0.244, p : 0.193, $p>0.05$), IL-10 (r : -0.204, p : 0.280, $p>0.05$), TNF- α (r : -0.069, p : 0.716, $p>0.05$) ve IFN γ (r : 0.004, p : 0.982, $p>0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır.

Şekil 9 Gruplara göre GABA düzeyinin grafiği



GABA düzeylerinin ortanca değerinden yola çıkarak yapılan analizinde hasta değerleri için ortalama değer $115,85 \pm 24,24$ iken, kontrollerde ortalama değer $116,99 \pm 24,75$ olarak saptanmıştır. Student t testi ile yapılan değerlendirmede $p=0,84$ olarak saptanırken Mann-Whitney U ile yapılan değerlendirmede $p=0,79$ olarak saptanmıştır.

7. TARTIŞMA

Ağız Yanması Sendromu; oral bölgede hiçbir klinik ve laboratuvar bulgusu olmaksızın yanma ya da ağrı hissi ile tanımlanan bir olgudur. Nadir rastlanan bir durum olmamakla birlikte, farklı tanı kriterlerinin kullanılması epidemiyolojisinin belirlenmesinde farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır(7,9,22,43). 1989 yılında Ulusal Sağlık Örgütü tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan 45711 ailedeki 18 yaş üstü bireylere "6 ay ya da daha uzun süredir dil ya da ağzınızın başka bir bölgesinde sebebi açıklanamayan yanma hissi var mı?" şeklinde bir soru yöneltilmiş ve yetişkin bireylerin % 0.8'inden (% 0.8 kadın ve % 0.6 erkek) olumlu yanıt alınmıştır (7). 1995-2000 yılları arasında İtalya Naples Second Üniversitesi Oral Patoloji Kliniği'nde yapılan araştırmada AYS insidansının (284 birey), aftöz ülser (258 birey) ve lökoplaki (218 birey) insidansından daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (16).

Locker ve Grushka (42) yaptıkları çalışmada 1000'i aşkın bireye ulaşarak yanma şikayetinin olup olmadığını sormuş, 594 hastadan olumlu yanıt almış, yapılan inceleme sonucunda AYS prevalansının % 1.5 ve bu bireylerin % 75'inin kadın olduğunu belirlemişlerdir.

Finlandiya'da yapılan bir araştırmada (43) ise AYS prevalansının % 7 olduğu ve kadınların erkeklerden daha fazla etkilendiği saptanmıştır.

Sunulan bu çalışmada da, literatür bilgileri ile uyumlu olarak (1,4,9,17,40) , çalışma grubundaki kadın hasta sayısının (% 63.3) erkek hasta sayısından (% 36.7) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada; çalışma grubundaki hastaların eğitim seviyesinin kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu ve daha fazla sayıda çocuğa sahip oldukları da saptanmıştır. AYS tanısı konulan hastaların şikayetlerinin çoğunlukla 6 aydan uzun süredir devam ettiği, şikayetlerini % 90 oranında yanma hissi ile tanımladıkları ve şikayetin % 53.3 oranında çift taraflı olduğu saptanmıştır. En çok etkilenen bölgelerin de, literatür bilgileri ile uyumlu olarak (7,20,24,38) sırasıyla % 63.3 oranında dil ve % 30 oranında damak bölgesi şeklinde olduğu saptanmıştır. Çalışma grubunu oluşturan AYS hastaları yemek yeme esnasında hiçbir şikayetlerinin olmadığını, her ne kadar baharatlı, acı ve ekşili yemeklerin yanmayı arttırdığını söyleyenler de bulunmasına rağmen aksine yemek yemenin rahatlatıldığını da (% 54.5) belirtmişlerdir.

Yine literatür bilgileri ile uyumlu olarak, çalışma grubunda menopo ve postmenopo dönemindeki kadın hastaların sayısının daha yüksek olduğu da saptanmıştır. Menopo ve postmenopo dönemindeki kadınlarda AYS'ye daha sıklıkla rastlansa da aradaki ilişki hala ortaya konamamıştır. Yapılan bir çalışmada (17), östrojen hormonunun AYS'de ortaya çıkan şikayetler ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir. Yapılan kontrollü klinik çalışmaların hiçbirisinde sistemik ya da lokal östrojen hormonu tedavisinin plasebo tedaviden daha etkili olduğu gösterilememiştir (4,22-24).

Çeşitli sistemik medikal problemlerin de AYS'nin etyolojisinde etkili olduğu ifade edilmiştir. Bu problemler içinde yer alan beslenme yetersizliğinin neden olduğu vitamin eksikliği, folik asit eksikliği, demir-demir bağlama eksikliğinin ve diabetes mellitusun da oral bölgede yanmaya neden olduğu belirtilmiştir. Beslenme yetersizliğinin % 2-33 oranında AYS'ye neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olmasına karşın, AYS'li bireylerde beslenme yetersizliği oranının yüksek olmadığını saptayan birçok çalışma mevcuttur. 1942 yılından beri diabetes mellitusun yanma şikayetlerine neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. AYS ile diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda % 2-10 oranında pozitif ilişki saptanmış, ancak yapılan başka çalışmalarda bu yanma şikayeti ile gerçek AYS'nin birbirinden farklı olduğuna değinilmiştir. Bu nedenle ağız yanması şikayeti olan bireylerde tanı öncesinde açlık kan şekeri kesinlikle değerlendirilmeli ve elde edilecek sonuca göre tanı konularak tedavi planlaması yapılmalıdır. Sunulan çalışmada, tetkik edilen kan değerlerinin çalışma grubu bireylerinde normal sınırlar içerisinde olduğu ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak farklılık mevcut olmadığı saptanmıştır (46,58,76-79).

Kserostomi (ağız kuruluğu) şikayetinin AYS'li bireylerde sıklıkla saptanan bir semptom olması nedeniyle tükürük bezi disfonksiyonunun AYS'ye sebep olabileceği öne sürülmüştür. Yapılan çeşitli çalışmalarda, AYS'li hastalarda % 25 oranında ağız kuruluğu şikayeti saptanmış ve tükürük akışında da azalma olduğu belirtilmiştir. Ancak bu bulguların aksine bazı çalışmalarda da tüm tükürük ve parotis tükürük akışında çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur. Bu çalışmada da, çalışma grubunda sürekli olarak % 36 oranında ağız kuruluğu hissettiğini söyleyen bireyler olmasına rağmen, objektif olarak iki grubun stimüle edilmemiş tükürük akış hızları arasında istatistiksel bir fark olmadığı ve tükürük akış hızlarının normal sınırlar içinde olduğu ortaya konmuştur

(65,66,61,55). Yapılan çalışmalarda bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan semptomlardan birinin de tat değişikliği olduğu, ancak bu değişikliğin AYS ile ilişkisinin patofizyolojik açıklamasının yapılamadığı belirtilmiştir. Sunulan çalışmada da hastaların % 50'sinin acı olmak üzere (% 41.2) tat değişikliği hissettiği saptanmıştır.

Ağız kuruluğu ve tat değişikliğinin tükürük bileşiminin ve viskozitesinin değişiminden kaynaklanabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmaların bir kısmında da tükürük miktarı değişmese bile içeriğinin ve viskozitesinin değiştiği saptanmıştır. Ancak tükürük ile ilgili sınırlı sayıdaki kimyasal çalışmaların bir kısmında çalışma ve kontrol grubu hastalarında tükürüğün protein içeriğinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır(13,34) Bu bulgunun tam aksine, postmenopoz dönemindeki kadın hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise total protein, potasyum ve fosfat düzeyinin kontrol grubu hastalarından daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Syrjanen ve ark. da (65) yaptıkları çalışmada stimüle edilmiş tükürükte protein, sodyum, fosfat düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek, ancak IgA, kalsiyum ve Mg düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Vuvic-Boras ve ark. (72) AYS hastalarının stimüle edilmiş tükürüklerinde IgA ve lizozim düzeyinin stimüle edilmemiş tükürükle karşılaştırıldığında önemli ölçüde düştüğünü, Mg düzeyinin ise değişmediğini bulgulamışlardır. 2005 yılında "Experimental Biology" toplantısında sunulan bir çalışmada (75), transkraniyal manyetik stimülasyon ile tedavi edilmeye çalışılan AYS'li hastalardan bir kısmının tedaviye cevap vermediği belirlenmiş ve çeşitli vücut metabolitleri değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda tedaviye cevap vermeyen gruptaki hastaların tükürük Mg düzeyinin tedaviye cevap veren hastalardan ve normal bireylerden oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Bu araştırma sonucunda, tükürük Mg'si artırıldıktan sonra hastaların tedaviye cevap verdiği ve Mg düzeyinin tedavi öncesi değerlendirilmesi gereken bir indikatör olarak düşünülebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda kurgulanan çalışmada da, tükürük eser elementlerinden Mg, Zn ve Cu düzeyleri değerlendirilmiş ve bu konudaki az sayıdaki literatür bilgilerine uyumlu olarak çalışma grubu hastalarının Mg düzeylerinin kontrol grubundaki hastalardan istatistiksel olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Mg, nöronlar içinde kalsiyum iyonunun akışında önemli rol oynayan bir metabolittir ve bir çoğu beyin enzimi olan 300'ün üzerindeki enzim Mg'ye bağımlıdır. Hashizume

ve ark.'ın (32) 6252 hastada serum Mg düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, hipomagnezyum saptanan hastalarda kanser, hepatik siroz, serebrovasküler hastalıklar ve sistemik durumunun kötü olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda kişilik değişiklikleri ve majör depresyon da çok yaygın klinik bulgu olarak belirlenmiştir.

Siwek ve ark. (63) 2005 yılında yaptıkları çalışmada; Mg'nin, nörotransmitter sistemi düzenleyen dopamin, serotonin, noradrenalin gibi maddeler gibi düzenleyici bir rolü olduğunu, Mg yetersizliğinin özellikle depresyon, anksiyete gibi psikolojik semptomlarla ilgili olduğunu belirtmişlerdir.

Eby ve Eby (11) 2006 yılına ait çalışmalarında; Mg'nin uzun yıllardır depresyon ve anksiyete tedavisinde kullanıldığını belirtmişlerdir. Mg'nin nöronlar içinde kalsiyum iyon akışında düzenleyici olduğunu, nöron nitrik asit üretimine yardımcı olduğunu ve Mg yetersizliğinde depresyon, tutum ve davranış bozukluğuna neden olabilen nöronal zararlar ortaya çıkabildiğini de vurgulamışlardır.

Düşük Mg düzeyinin, özellikle yüksek kalsiyum düzeyi ile birlikte olduğunda, insomnia, panik atak, majör depresyon, anksiyete ve diğer mental hastalıklara neden olabildiği literatür çalışmalarında belirtilmiştir. A.B.D. ve Batı ülkelerinde, özellikle beslenmede buğday kullanımının azaltılmasının yaygın Mg yetersizliğine neden olduğu ve bunun sonucunda da majör depresyonu da içeren mental hastalıkların ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Psikolojik faktörler ile AYS arasındaki ilişki ilk kez 1946 yılında Ziskin ve Moulton (81) tarafından tanımlanmıştır. AYS'li hastalarda psikiyatrik hastalıklardan en sık belirlenenler depresyon ve anksiyetedir. Bununla birlikte hipokondria ve kanserofobi de tanımlanmaktadır.

Soto-Araya ve ark. (64), AYS ile psikolojik değişiklikler arasında pozitif bir ilişki olduğunu belirlemişler ve bu hastalarda anksiyete ve depresyonun oldukça yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır. Grushka ve ark.'ın (23) 2002 yılında gerçekleştirdikleri bir araştırmada benzer şekilde kronik anksiyete ve depresyonun AYS'de etkili bir faktör olduğu vurgulanmaktadır. Psikolojik faktörleri araştıran çalışmaların bir kısmında AYS'li bireylerde depresyonun daha önemli olduğu vurgulanırken, bir kısmında da anksiyetenin daha önemli rol oynadığı savunulmaktadır.

Psikometrik çalışmalarda, AYS hastalarında psikiyatrik semptomların belirlenmesinde farklı ölçüm teknikleri ve testler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda, AYS hastalarının

nevrotik kişilik yapısında olduğu ve bireylerin duygulanımlarını, çatışmalarını sürekli olarak çeşitli hastalıklar ve şikayetler ile ortaya koyup bağlantı kurmaya çalıştıkları yani somatize ettikleri de belirlenmiştir. Yani bu hastalar psikolojik kaygılarını (anksiyete) somatik belirtilerle ortaya koymaktadır. Bu belirtiler ağız bölgesinde yanma, ağrı olabildiği gibi romatizmal ağrılar, baş-boyun ağrısı, kulak ağrısı, kalp-göğüs ağrısı şeklinde de olabilmektedir (5,12,31,35,37,36,44,57).

Sunulan bu çalışmada da, depresyon ve anksiyete değerlendirilmiş ve AYS'li hastalarda SKP'nin kontrol grubu bireylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Depresyonun normal sınırlar içinde olduğu, ancak anksiyetenin daha etkin rol oynadığı gözlenmiştir. Ayrıca yine literatür bilgileri ile uyumlu olarak, hastaların kaygılarını sadece ağız bölgesinde değil vücut semptomları ile de somatize ettikleri saptanmıştır.

Geçmek bilmeyen yanma, ağrı, tat bozukluğu gibi subjektif şikayetler bu bireylerde kanserofobinin gelişmesine de neden olmaktadır ki, çalışmamızda da çalışma grubu bireylerinde % 63.3 oranında kanserofobi bulunduğu saptanmıştır. Bazı araştırmacılar ise tam tersine anksiyete, depresyon ve kanserofobinin olayı başlattığını düşünmektedir. Oysa kliniğimizde gözlemlediğimiz kadarıyla, uzun yıllar tedavi edilemeyen kronik yanma ve ağrı hissi ve bununla birlikte sonuç alınamayan dental ve medikal tedaviler de kanserofobi oluşturmaktadır (14, 50-54).

Psikojenik faktörler ile ilgili olarak bugüne kadar yapılan tüm çalışmalar sonucunda da AYS'de hala etyolojik faktörün tam olarak belirlenememesi araştırmacıları nöropatik faktörlerin etkili olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir. Bu araştırmacılar ayrıca AYS'nin psikosomatik faktörlerden daha çok nöropatik ağrı ile ilişkili olduğunu da düşündüklerini vurgulamışlar ve anksiyete-depresyon puanlarının yüksek olduğu saptanan AYS hastalarındaki semptomları ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan benzodiazepin ve antidepressanların nöropatik ağrı için de endike olduğunu ifade etmişlerdir (10,28,72).

Nöropatik ağrı ya da hiperaljezi söz konusu olduğunda potansiyel nöromodülatörler ya da nörotransmitterler olan interlökinler rol oynamaktadır. Sitokinler; doğal ve adaptif immünitede rol alan ve hücrelerin immün fonksiyonlarını sağlayan proteinlerdir. Bu moleküller lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasında, antijenlerin eliminasyonunda ve hematopoetik hücrelerin gelişiminde rol oynarlar. Lökositlerden kökenlerini alan sitokinler interlökin olarak isimlendirilmektedir (62,72).

AYS'li bireylerde nöropatik ilişkiyi incelemek amacıyla interleokinler ile yapılan çalışmaların bir kısmı serumda, bir kısmı da tükürükte gerçekleştirilmiştir. 2003 yılında Xia ve ark. (83) depresyonlu ve depresyonlu olmayan AYS hastalarının serum IL-2 ve IL-6 seviyelerini değerlendirmişler, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamamışlardır ancak serum IL-2 ve IL-6 düzeylerindeki farklılığın depresyonla değil AYS ile ilişkili olabileceği yorumunda bulunmuşlardır. Benzer bir çalışmayı 2006 yılında tükürük IL-2 ve IL-6'da gerçekleştiren Simcic ve ark. (62) ise AYS hastalarında tükürük IL-2 ve IL-6 düzeylerini sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar bu çalışma sonucuna göre IL-2 ve IL-6'nın AYS tanısında objektif tanı kriteri olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Vuvicovic-Boras ve ark. (72) 2006 yılında gerçekleştirdikleri çalışmalarında, AYS'li hastalarda tükürük IL-6 ve TNF- α düzeylerini değerlendirmişler ve çalışma sonucunda sağlıklı grup ile AYS'li bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptayamamışlardır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edemeseler de, AYS hastalarında farklı sitokinlerin rol oynamasının mümkün olabileceğini bu nedenle bu konuda başka çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. AYS'li bireylerde serum IL-6 düzeyini değerlendiren bir diğer çalışmada Chen ve ark. (10) AYS'li hastalarda serum IL-6 düzeyini istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır. Aynı çalışmada hastaların VAS düzeyleri ile bu parametre arasında negatif bir korelasyon kurulmuştur. IL-6 antijene özgü yanıt ve enflamasyon oluşumunda önemli bir pleotropik sitokindir. IL-1 ve TNFalfa ile birlikte proinflamatuvar sitokinler grubunu oluştururlar. Bu çalışmada serumda IL-6 düzeyleri açısından anlamlı bir değişiklik saptanamamış, literatürde bir çok çalışmada saptanan tükürükte IL-6 oranı artışı bizim çalışmamızda da gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bir değer saptanamamıştır.

Serumda TNF- α değerlerinin anlamlı oranda düşük düzeyde saptanmış olması bizim AYS'li hasta grubumuzda proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğunu

düşündürmektedir. Başka çalışma grupları tarafından TNF- α ile yapılmış ve yayınlanmış çalışma olmaması bu sonuçla ilgili karşılaştırma yapılmasını zorlaştırmaktadır.

Nöropatik faktörler konusunda yapılan sınırlı sayıdaki literatür çalışmaları doğrultusunda planlanan bu proje ile AYS'li bireylerde tükürük IL-2 ve IL-6 düzeyleri değerlendirilmiş ve çalışma grubu ile kontrol grubu arasında her iki parametre açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda tükürük IL-6 düzeyinin anlamlılığa yakın olacak şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu Simcic ve ark.'ın (62) çalışmasının bulguları ile uyum göstermektedir. Çalışmada bu parametrelerin depresyon, anksiyete ve VAS değerleri ile korelasyonu araştırılmış, ancak herhangi bir korelasyon kurulamamıştır.

TÜBİTAK desteği ile gerçekleştirilen bu çalışmanın bir diğer bölümünde ise Centro Laboratuvarları'nın desteği ile serum sitokinlerinden IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN γ değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda, IL-2 ve TNF- α düzeylerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Ancak bu parametreler ve depresyon-anksiyete puanları arasında herhangi bir korelasyon kurulamamıştır.

AYS'unun nöropatik sistem ile ilişki olduğu hipotezi araştırmacıları beyin serebral korteks aktivitesini incelemeye yöneltmiştir. Yapılan az sayıdaki çalışma sonucunda araştırmacılar beyinde hipoaktivite ve özellikle GABA düzeyinde bu bireylerde sağlıklı bireylere göre azalma gözlemlendiği saptanmışlardır (2,41). Sunulan çalışmada elde edilen bulgular ile bu çalışmalarda saptanan bulgular ile uyumlu değildir. Ancak test tekrarlanabilirliğinin düşük düzeyde olması, çalışmalarda kalite ile ilgili aksamalar nedeni ile bu sonuçlarımızın yayınlanmadan önce tekrarlanması gerektiği düşüncesindeyiz.

T regülatör hücrelerin immunolojik öz tolerans ve fizyolojik immun yanıtta olduğu kadar patolojik yanıtta da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hücrelerde konjenital eksiklik olması öze tolerans ve immun düzenlemede ciddi bozukluklara yol açarak insanlarda otoimmünite, immunopatolojik hastalıklar ve alerjiye yol açabilmektedir. Bizim çalışmamızda CD4+CD25+Foxp-3+ hücreler olan T regülatör hücreler açısından sağlıklı ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanamamıştır. Bu bulgu AYS'nun pre- otoimmun bir hastalık olduğu düşüncesi

destekleyici bir bulgu değildir, ancak biz CD4+CD25+Foxp-3+ immünofenotipleme ile sadece doğal T reg hücreleri incelemiş bulunmaktayız, farklı T reg alt grupları ile inceleme yapılarak immün düzenlemede önemli rolü olan bu hücrelerle AYS ilişkisinin detayları ile incelenmesi gerektiği kanısındayız.

Yardımcı uyaran (co-stimulatory) bir yapı olan CD28'in antijen sunan hücreler üzerindeki CD80/CD86 yapıları ile etkileşimi lenfosit aktivasyonu için mutlak gerekli bir olgudur. CD28 yardımcı uyaran işlevini yerine getiremezse normal koşullarda iki aşamada gelişen lenfosit aktivasyonunun birinci aşaması olan THR (T hücre reseptörü) ekspresyonu için ASH (antijen sunan hücre) tarafından gönderilen sinyal alınır, ancak CD28 ekspresyonu olmadığı için aktivasyon gerçekleşemez ve hücre antijene karşı duyarsız hale gelerek ya apoptoza uğrar ya da anerjik hücre haline dönüşür. Bizim çalışmamızda CD28 pozitifliğinin düşük oranda olması AYS etyolojisinde anerjik hücreler varlığının etken olabileceği düşüncesini pekiştirmektedir. T hücre aktivasyonunda etkin olan CD28'in tersine CD28 ile yakından ilişkili bir yapı olan ancak T hücre aktivasyonuna inhibitör etki yapan CTLA-4 (CD152) pozitifliğinin normal düzeyde olması da bu düşüncüyü desteklemektedir. CTLA-4 CD80/CD86'ya CD28'den daha yüksek affinite ile bağlanabilmektedir ve inhibitör etkisi sitokin üretiminin düşmesi ve IL-2 reseptör ekspresyonun azalmasına bağlıdır (2).

Serumda IL-2 düzeylerinin düşük oranda olması, hasta grubunda CD4 pozitifliğinin daha düşük oranda olması, düşük oranda CD28 pozitiflikleri varlığında CTLA-4 pozitifliğinin normal düzeyde olması AYS'nin pre otoimmün bir hastalık olabileceği öngörüsünü destekleyici bulgulardır (60). CD28 ve IL-2 oranının otoimmünitedeki rolü konusundaki araştırmalar süregelmektedir, biz de bu araştırmada elde edilen veriler üzerinden T hücre aktivasyonu ve AYS konusundaki araştırmalarımızı geliştirerek bu hastalık ve etyolojisi konusundaki çalışmalarımıza devam etmeyi planlamaktayız.

8. SONUÇ

1. Çalışmada da, literatür bilgileri ile uyumlu olarak, kadın hasta sayısının (% 63.3) erkek hasta sayısından (% 36.7) daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu bireylerin eğitim düzeylerinin daha düşük olduğu ve daha fazla sayıda çocuk sahibi oldukları da saptanmıştır.

2. Beslenme yetersizliği, diabetes mellitus ve tükürük miktarı ile AYS arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.

3. Tükürük miktarı ile AYS arasında herhangi bir ilişki olmamasına rağmen bu hastalarda sağlıklı gruba göre magnezyum düzeyinin oldukça düşük olması tükürük eser elementlerinden magnezyum ile AYS arasında bir ilişki olduğu gösterir niteliktedir.

4. CD4+CD25+Foxp-3+ hücreler olan T regülatör hücreler açısından çalışma ve kontrol grubu arasında belirgin bir fark saptanamaması AYS'nin pre-otoimmün bir hastalık olduğu düşüncesini desteklemesine rağmen, sunulan CD4+CD25+Foxp-3+ immünfenotipleme ile sadece doğal T regülatör hücreleri incelenmiş olması nedeniyle, farklı T regülatör hücre alt grupları ile inceleme yapılarak immün düzenlemede önemli rolü olan bu hücrelerle AYS ilişkisinin detayları ile incelenmesi gerektiği kanısındayız.

5. Hasta gruplarında serum IL-2 düzeylerinin düşük olması ile birlikte CD4 pozitifliğinin daha düşük oranda olması ve düşük oranda CD28 pozitifliğinin varlığında CTLA-4 pozitifliğinin normal düzeyde olması AYS'nin pre-otoimmün bir hastalık olabileceği öngörüsünü destekleyici bulgulardır.

6 TNF- α değerlerinin anlamlı oranda düşük düzeyde saptanmış olması AYS proinflamatuvar sitokinlerin rolü olduğunu düşündürmektedir.

7. GABA düzeyi ile ilgili elde edilen bulguların test tekrarlanabilirliğinin düşük düzeyde olması, çalışmalarda kalite ile ilgili aksamalar nedeni ile yayınlanmadan önce tekrarlanması gerektiği düşüncesindeyiz.

9. REFERANSLAR

1. AL QURAN F.A., Psychological profile in burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 97, 339-44, (2004).
2. ALBUQUERQUE RJC., de Leeuw R., Carlson CR., Okeson JP., Miller CS., Andersen AH., Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: An fMRI study, *Pain*, 122, 223-34, (2006)
3. ALEGRE ML., Fauwirth KA., Thompson CB., T-cell regulation by CD28 and CTLA-4, *Nat.Rev Immunol*, 1, 220-28, (2001).
4. BASKER R.M., Sturdee D.W., Davenport J.C., Patients with burning mouth. A clinical investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes, *Br Dent J*, 145, 9-16, (1978).
5. BERGDAHL J., Anneroth G., Perris H., Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome, *Acta Odontol Scand*, 53, 7-11, (1995).
6. BERGDAHL M., Bergdahl J., Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors, *J Oral Pathol Med*, 28, 350-54, (1999).
7. BERGDAHL BJ., Anneroth g., Anneroth I., Clinical study of patients with burning mouth, *Scand J Dent Res* , 102, 299-305, (1994).
8. BROWNING S., Hislop S., Scully C., Shirlaw P., The association between burning mouth syndrome and psychosocial disorders, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64, 171-5, (1987).
9. BUCHANAN J., Zakrzewska J., Burning mouth syndrome, *Clinical evidence*, 12,1899-1905, (2004).
- 10.CHEN Q., Xia J., Lin M., Zhou H., Li B., Serum interleukin-6 in patients with Burning Mouth Syndrome and relationship with depression and perceived pain, *Mediators of Inflammation*, doi:10.1155/2007/45327, (2007).
- 11.EBY GA., Eby KL., Rapid recovery from major depression using magnesium treatment, *Medical Hypotheses*, 67, 362-70, (2006).
- 12.ELI I., Kleinhauz M., Baht R., Littner M., Antecedents of burning mouth syndrome (glossodynia) - recent life events vs. psychopathologic aspects, *J Dent Res*, 73, 567-72, (1994).

13. EPSTEIN J.B., Schubert M.M., Synergistic effect of sialogogues in management of xerostomia after radiation therapy, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 64, 179-82, (1987).
14. ERYILMAZ, A., *Psikometrik testlerin organik nedenlere bağlı olmayan ağzı yanması sendromunda (AYS) tanı amaçlı kullanılabilirliği ve tedavi yaklaşımları*, (Doktora Tezi), Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, (1997).
15. FEINMANN C., Harris M., Cawley R., Psychogenic facial pain: presentation and treatment, *Br Med J*, 288, 436-8, (1984).
16. FEMIANO F., Statistical survey of afferent pathologies during a 5-year study in the Oral Pathology Department at The Second University of Naples, *Minerva Stomatol*, 51, 73-8, (2002).
17. FORABOSCO A., Criscuolo M., Coukos G., Uccelli E., Weinstein R., Spinato S., Botticelli A., Volpe A., Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 73, 570-4, (1992).
18. FORSELL H., Tasmuth T., Tenovu O., Hampf G., Kalso E., Venlafaxine in the treatment of atypical facial pain: a randomized controlled trial, *J Orofac Pain*, 18, 131-7 (2004).
19. GERSHON R.K., Cohen P., Hencin R., Liebhaver S., Supressor T cells. *J Immunol*, 108, 586-550, (1972).
20. GORSKY M., Silverman S., Chinn H., Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome: an open study of 130 patients, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 72, 192-7, (1991).
21. GORSKY M., Silverman S.Jr., Chinn H., Burning mouth syndrome: a review of 98 cases, *J Oral Med*, 42, 7-9, (1987).
22. GRUSHKA M., Clinical features of burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63, 30-6, (1987).
23. GRUSHKA M., Epstein J.B., Gorsky M., Burning mouth syndrome, *Am Fam Physician*, 65, 615-20, (2002).
24. GRUSHKA M., Katz R.L., Sessle B.J., Burning mouth syndrome, *Dent Clin North Am*, 35, 171-5, (1991).

25. GRUSHKA M., Sessle B.J., Howley T.P., Psychophysical assessment of tactile, pain and thermal sensory functions in burning mouth syndrome, *Pain*, 28, 169-84, (1987).
26. GRUSHKA M., Sessle B.J., Howley T.P., Psychophysical evidence of taste dysfunction in burning mouth syndrome, *Chem Senses*, 11, 485-98, (1986).
27. GRUSHKA M., Sessle B.J., Miller R., Pain and personality profiles in burning mouth syndrome, *Pain*, 28, 155-67, (1987).
28. GUIMARAES A.L.S., Rosa De Sa A., Victoria J.M.N., Correia – Silva J.F., Gomez M., Gomez R.S., Interleukin-1 β and serotonin transporter gene polymorphisms in Burning Mouth Syndrome patients, *Pain*, 7, 654-58, (2006).
29. HAKEBERG M., Berggren U., Hagglin C., Ahlqvist M., Reported burning mouth symptoms among middle-aged and elderly women, *Eur J Oral Sci*, 105, 539-43, (1997).
30. HAMMAREN M., Hugoson A., Clinical psychiatric assessment of patients with burning mouth syndrome resisting oral treatment, *Swed Dent J*, 13, 77-88, (1989).
31. HAMPF G., Vikkula J., Ylipaavalniemi P., Aalberg V., Psychiatric disorders in orofacial dysaesthesia, *Int J Maxillofac Surg*, 16, 402-7, (1987).
32. HASHIZUME N., Mori M., An analysis of hypermagnesemia and hypomagnesemia, *Jpn J Med*, 29, 368-72, (1990).
33. JERLANG B.B., Burning mouth syndrome (BMS) and the concept of alexithymia - a preliminary study, *J Oral Pathol Med*, 26, 249-53, (1997).
34. KÜSTNER E.C., Burning mouth and saliva, *Medicina Oral*, 7, 244-53, (2002).
35. LAMB A.B., Lamey P.J., Reeve P.E., Burning mouth syndrome: psychological aspects, *Br Dent J*, 165, 256-60, (1988).
36. LAMEY P.J., Freeman R., Eddie S.A., Pankhurst C., Rees T., Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 99, 48-54, (2005).
37. LAMEY P.J., Lamb A.B., Hughes A., Milligan K.A., Forsyth A., Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects, *J Oral Pathol Med*, 23, 216-9, (1994).
38. LAMEY P.J., Lamb A.B., Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome, *Br Med J*, 296, 1243-6, (1988).

- 39.LAMEY P.J., Lamb A.B., The usefulness of the HAD scale in assessing anxiety and depression in patients with burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67, 390-2, (1989).
- 40.LAMEY P.J., Lewis M.A.O., Oral Medicine in practice: Burning mouth syndrome, *Br Dent J*, 167, 197-200, (1989).
- 41.LUCIEN L., Ziemann U., Chen R., Cohen L., Rapid modulation of GABA in sensorimotor cortex induced by acute deafferentation, *Ann Neurol*, 52, 755-61, (2002).
- 42.LOCKER D., Grushka M., Response trends and nonresponse bias in a mail survey of oral and facial pain, *J Public Health Dent*, 48, 20-5, (1988).
- 43.MALTSMAN-TSEIKHIN A., Moricco P., Niv D., Burning mouth syndrome: Will better understanding yield better management, *Pain Practice*, 7, 151-162, (2007).
- 44.MAINA G., Albert U., Gondolfo S., Vitalucci A., Bogetto F., Personality disorders in patients with burning mouth syndrome, *Journal of Personality Diseases*, 19, 84-93, (2005).
- 45.MEDAWAR P.B., Activity acquired tolerance of foreign cells, *Nature*, 172, 603-606, (1953).
- 46.MIGNOGNA M.D., Fedele S., Lo Russo, Leuci S., Lo Muzio L, The diagnosis of burning mouth syndrome represent a challenge for clinicians, *J Orofac Pain*, 19, 168-173, (2005).
- 47.PATERSON A.J., Lamb A.B., Clifford T.J. Burning mouth syndrome: the relationship between the HAD scale and parafunctional habits, *J Oral Pathol Med*, 24, 289-92, (1995).
- 48.PATTON L.L., Siegel M.A., Benoliel R., Laat A.D., Management of burning mouth syndrome: systematic review and management recommendations, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod*, 103 (suppl1), s39.e1-s39.e13, (2007).
- 49.PEDERSEN A.M.L., Smidt D., Nauntofte B., Cristiani C.J., Jerlang B.B., Burning mouth syndrome: etiopathogenic mechanisms, symptomatology, diagnosis and therapeutic approaches, *Oral Biosci Med*, 1, 3-19, (2004).

50. PEKİNER F.N., Özbayrak S., Çanakçı E., Burning mouth syndrome in patients wearing prothesis: evaluation of type I and type II, *The Pain Clinic*, 17, 269-73, (2005).
51. PEKİNER F.N., Özbayrak S., Klinik değerlendirme açısından ağız yanması sendromu / psikosomatik ağız yanması, *Dişhekimliğinde Klinik*, 3, 83-7, (2005).
52. PEKİNER F.N., Özbayrak S., Psikosomatik kökenli ağrı ve algılama bozukluğuna bağlı bir problem: protez intoleransı, *Quintessence Türkçe*, 4, 57-60, (2005).
53. PEKİNER, F., Eryılmaz, A., Özbayrak, S., Usage of psychosomatic tests and clinical approach to burning mouth patients, 7th Congress of the Balkan Stomatological Society, Kuşadası-Türkiye, (2002).
54. PEKİNER, F.N., Özbayrak, S., Sinanoğlu, A., Muayenahane pratiğinde psikik faktörlerin ön planda olduğu problem. AYS - protez intoleransı, T.D.B. IV. Uluslararası Dişhekimliği Kongresi, Antalya-Türkiye, (2003).
55. PINTO A., Sollecito T.P., DeRossi S.S., Burning mouth syndrome. A retrospective analysis of clinical characteristics and treatment outcomes, *N Y State Dent J*, 69, 18-24, (2003).
56. ROJO L., Silvestre F.J., Bagan J.V., De Vicente T., Prevalence of psychopathology in burning mouth syndrome. A comparative study among patients with and without psychiatric disorders and controls, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 78, 312-6, (1994).
57. RHODUS N.L., Carlson C.R., Miller C.S., Burning mouth (syndrome) disorder, *Qintessence International*, 34, 587-593, 2003.
58. SARDELLA A., Lodi G., Demarosi F., Uqlietti D., CArrassi A., A causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study, *J Oral Pathol Med*, 35, 466-71, 2006.
59. SAKAGUCHI S., Naturally arising Foxp3 expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self, *Nat Immunology*, 6, 345, (2005).
60. SALOMON B., Bluestone J.A., Complexities of CD28/B7: CTLA-4 costimulatory pathways in autoimmunity and transplantation, *Annual Review of Immunology*, 19, 225-52, (2001).

61. SCALA A., Checchi L., Montevecchi M., Marini I., Giamberardino M.A., Update on burning mouth syndrome: overview and patient management, *Crit Rev Oral Biol Med*, 14, 275-91, (2003).
62. SIMCIC D., Pezelj-Ribaric S., Grzic R., Horvat J., Brumini G., Muhvic-Urek M., Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome, *Mediators Inflamm*, 2006 (1):54632, (2006).
63. SIWEK M., Wrobel A., Dudek D., Nowak G., Zieba A., The role of copper and magnesium in the pathogenesis and treatment of affective disorders, *Psychiatr Pol*, 39, 911-20, (2005).
64. SOTO-ARAYA M., Rojas A., Esquep A., Association between psychological disorders and presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis, *Medicina Oral*, 9, 1-7, (2004).
65. SUAREZ P., Clark G.T., Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods, *J Calif Dent Assoc*, 34, 611-22, (2006).
66. SVENSSON P., Kaaber S., General health factors and denture function in patients with burning mouth syndrome and matched control subjects, *J Oral Rehabil*, 22, 887-95, (1995).
67. SYRJANEN S., Piironen P., Yli-Urpo A., Salivary content of patients with subjective symptoms resembling galvanic pain, , *Oral Surg Oral Med Oral Pathol, Oral Radiol Endod*, 92, 276-80, (2001).
68. TIAN J., Lu Y., Zhang H., Chau C.H., Dang H.N., Kaufman D.L., Gamma-aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model, *J Immunol*, 173, 5298-304, (2004).
69. TROMBELLI L., Zangari F., Calura G., The psychological aspects of patients with the burning mouth syndrome, *Minerva Stomatol*, 43, 215-21, (1994). (Abst.)
70. VAN DER PLOEG H.M., van der Wal N., Eijkman M.A., van der Waal I., Psychological aspects of patients with burning mouth syndrome, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 63, 664-8, (1987).
71. VAN DER WAAL I., Schulten E.A.J.M., Burning mouth syndrome, *Dtsch Zahnarztl Z*, 55, 230-3, (2000).

- 72.VUCICEVIC BORAS ., Brailo V., Lukac J., Kardic D., Blazic-Potocki Z., Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with burning mouth syndrome, *Oral Dieases*, 12,353-55, (2006).
- 73.WARDROP R.W., Hailes J., Burger H., Reade P.C., Oral discomfort at menopause, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67, 535-40, (1989).
- 74.WODA A., Piochon P., Orofacial idiopathic pain:clinical signs, causes and mechanisims, *Revue Neurologieque*, 157,265-83, (2001).
- 75.www.tasteandsmell.com/oct05.htm (03.03.2006).
- 76.ZAKRZEWSKA J.M., Forsell H., Glenny A.M., Interventions for the treatment of burning mouth syndrome: a systematic review, *J Orofac Pain*, 17, 293-300, (2003).
- 77.ZAKRZEWSKA J.M., Forssell H., Glenny A.M., Interventions for the treatment of burning mouth syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*, CD002779, (2001).
- 78.ZAKRZEWSKA J.M., The burning mouth syndrome remains an enigma, *Pain*, 62, 253-7, (1995).
- 79.ZEGARELLI D.J., Burning mouth: an analysis of 57 patients, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 58, 34-8, (1984).
- 80.ZILLI C., Brooke R.I., Lau C.L., Merskey H., Screening for psychiatric illness in patients with oral dysesthesia by means of the General Health Questionnaire-twenty-eight item version (GHQ-28) and the Irritability, Depression and Anxiety Scale (IDA), *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 67, 384-9, (1989).
- 81.ZISKIN D.E., Moulton R., Glossodynia: a study of idiopathic orolingual pain, *J Am Dent Assoc*, 33, 1422-32, (1946).
- 82.ZOLTAN F., Sakaguchi S, CD4+ Tregs and immune control, *J. Clin. Invest*, 114,1209–17, (2004).
- 83.XIA J., Lin M., Jin Z., Correlations among mood disorder, serum interleukin-2 and interleukin-6 in patients with burning mouth syndrome, *Hua Xi Qianang Yi Xue Za Zhi*,21,377-78,(2003)

10. EKLER

EK 1

HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Ağız Yanması Sendromu (AYS), çoğunlukla başta dil olmak üzere, damak, dudak ve yanaklar bölgesinde ortaya çıkan yanma, ağrı, batma, sızlama şeklinde ifade edilen bir rahatsızlıktır.

Hastaların çoğunda ağız kuruluğu, tat alamama, kötü tat hissetme gibi şikayetler de görülebilir. Ancak ağız içinde bu aşırı şikayetleri destekleyen herhangi bir belirti (kızamık, uzun süredir var olan yara, şişlik, kanama vs.) yoktur. Hatta bu çok şiddetli olduğu belirtilen ağrı, diş ağrısı ile karıştırılabilir. Çekilen röntgenlerde ve laboratuvar tahlillerinde hiçbir soruna rastlanmaz. Çok sayıda gereksiz tedaviler denenebilir, fakat bu tedaviler hastayı rahatlatamaz. Çünkü bu hastalıktaki şikayetler genel olarak psikolojik kökenlidir.

Yaptığımız "Ağız Yanması Sendromu'nda (AYS) olası etyolojik faktörler olarak GABA, T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeylerinin ve eser elementlerin rolünün sırasıyla HPLC, flow cytometry, ELISA ve atomik absorpsiyon ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi" isimli çalışma ile GABA, T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyleri ve eser elementlerin bu hastalık ile ilişkisi olup olmadığı saptanarak değerlendirilecektir.

Bu amaçla; sizden şikayetiniz ile ilgili gerekli bilgiler alınıp, röntgen çekildikten sonra gerekli ise laboratuvar tetkikleri istenecektir. Bunların sonuçlarının iyi olması durumunda kan örneği ve tükürük örneği alınarak değerlendirme yapılacaktır.

EK 2

HASTA ONAY FORMU

Gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum (veya bu metin bana okundu). Bunlar hakkında bana yazılı veya sözlü açıklamalar yapıldı. Bu form ile ilgili soru soracak zaman ve fırsatım oldu ve tüm sorularım cevaplandı. Bu formun tümünü okudum. Bu koşullarla söz konusu "Ağız Yanması Sendromu'nda (AYS) olası etyolojik faktörler olarak GABA, T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyleri ve eser elementlerin rolünün sırasıyla HPLC, flow cytometry, ELISA ve atomik absorpsiyon ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Tıbbi tarihçemi de içeren, kendim hakkımda verdiğim her türlü bilginin doğruluğunu da teyit ediyorum.

Gönüllünün

Adı-Soyadı

Adres:

Tarih:

İmza

Tel:

Fax:

Olur alma işlemine başından beri tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-Soyadı

Görevi:

Tarih:

İmza

Tel:

Fax:

Açıklama yapan araştırmacının

Adı-Soyadı:

Tarih:

İmza

EK 3

HASTA ANAMNEZ VE DEĞERLENDİRME FORMU

Hasta Adı-Soyadı:

Cinsiyet: K E

Doğum Tarihi:

Mesleği:

Eşinizin Mesleği:

Adres:

Tel No:

Eğitim: İlköğretim Lise Üniversite Master Doktora

Çocuğunuz var mı?: Evet

Hayır

Sistemik bir hastalığınız var mı?: Evet

Hayır

Sürekli kullandığınız bir ilaç var mı?: Evet

Hayır

Menopoz / Postmenopoz döneminde misiniz?: Evet

Hayır

Sigara/alkol kullanıyor musunuz?: Evet

Hayır

Şikayetinizin süresi nedir?:

>10sene 10-8sene 8-6sene 6-4sene 4-2sene 2-1sene <12 ay 6ay

Şikayetiniz nedir?: Ağrı hissi

Yanma hissi

Batma hissi

Zonklama

Delinme hissi

Uyuşma hissi

Yutkunma güçlüğü

Nefes alamama

Şikayetinizin derecesi nedir?: Hafif

Orta

Şiddetli

Çok kötü

Şikayetinizin başlangıç yeri nedir?: Dil

Dudaklar

Yanak içi

Damak

Ağız tabanı

Alveol kreti

Boğaz

Dişeti

Diş

Şikayetiniz tek taraflı / çift taraflı mı?:

Ağız kuruluğu hissediyor musunuz?: Evet

Hayır

Ağzınızda tat değişikliği hissediyor musunuz?: Evet

Hayır

Hissettiğiniz tat değişikliğini tanımlar mısınız?: Metalik

Acı

Tatlı

Kötü

Tat alamama

Şikayetiniz ne zaman oluyor?: -Uyandığında şikayeti yok, gün içinde başlıyor ve artıyor

-Uyandığında başlıyor, giderek artıyor
-Tatil günlerinde artıyor

Yemek yeme esnasında şikayetiniz var mı?: Evet
Hayır

Şikayetiniz uykudan uyandırıyor mu?: Evet
Hayır

Şikayetiniz uyku düzeninizde bozuk yaratıyor mu?: Evet
Hayır

Şikayetinizden dolayı uykuya dalmakta zorlanıyor musunuz?: Evet
Hayır

Şikayetinizin azaldığı durumlar var mı?: Evet
Hayır

Hangi durumlarda şikayetiniz azalıyor?: -Yemek yerken
-Su içerken
-Sakız çiğnerken
-Dinlenirken
-Çalışırken
-Uykuda
-Diğer

Şikayetinizi arttıran durumlar var mı?: Evet
Hayır

Hangi durumlarda şikayetiniz artıyor?: -Baharatlı, acı ve ekşili gıdalar ile

-Konuşurken

-Soğukta

-Diğer

Başka şikayetleriniz var mı?: -Yorgunluk

-Zayıflık

-Baş bölgesinde yanma

-Boyun bölgesinde ağrı

-Yüz bölgesinde ağrı-yanma

-El-ayak bölgesinde ağrı-uyuşma

-Kalp-göğüs ağrısı

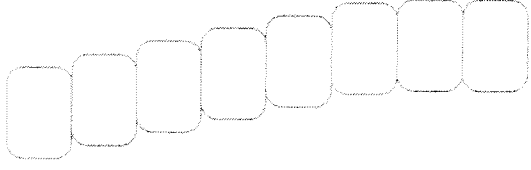
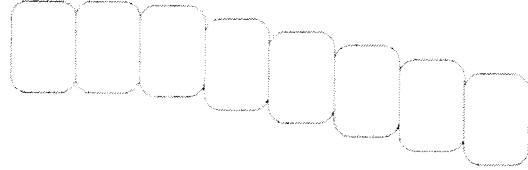
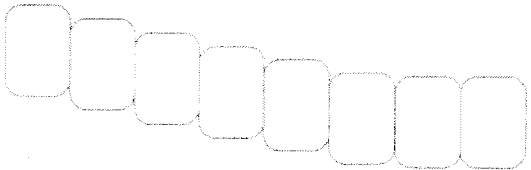
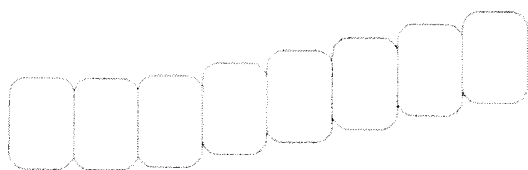
-Mide ağrısı

Şikayetlerinizden dolayı “kötü bir hastalık” olasılığı aklınıza geliyor mu?: Evet

Hayır

KLİNİK MUAYENE:

DENTAL DİAGNOZ

Yaşı:		Yetişkin - Çocuk:													
1. Sağ Üst Çene								2. Sol Üst Çene							
															
8 7 6 5 4 3 2 1								1 2 3 4 5 6 7 8							
4. Sağ Alt Çene								5. Sol Alt Çene							
															

D: Çürük

F: Dolgu

M: Eksik

Protez Restorasyonu: Köprü restorasyon (KP)

Üst total protez (ÜTP)

Alt total protez (ATP)

Üst parsiyel protez (ÜPP)

Alt parsiyel protez (APP)

Protez restorasyonunun değişimine gerek var mı?: Evet

Hayır

RADYOGRAFİK MUAYENE:

Panoramik grafi:

Yardımcı ek grafler:

LABORATUAR BULGULARI: *Hemoglobin (Hb)*

Hematokrit (Htc)

Açlık kan şekeri (akş)

Serum demir (Fe^{++})

Demir bağlama (Fe^{++} bağlama)

Vit B₁₂

Folik asit

TÜKÜRÜK ANALİZİ: *Stimüle edilmemiş tükürük akış hızı (ml/dk):*

Eser element: Cu (Bakır)

Zn (Çinko)

Mg (Magnezyum)

Spielberger Durumluluk (DKP)-Süreklilik (SKP) Kaygı Testi: *DKP*

SKP

Zung Depresyon Ölçeği (ZDS):

HPLC Ölçümü:

ELISA Yöntemi:

Flow Cytometry:

AĞRI DEĞERLENDİRMESİ:

0

10

EK 4 : Zung Depresyon Ölçeği ve Puanlandırması.

	Hiçbir zaman veya çok ender olarak	Bazen	Sık sık	Çoğunlukla veya her zaman
1- Kendimi kırgın, kederli ve hüzünlü hissediyorum	1	2	3	4
2- Sabahları kendimi iyi hissediyorum.	4	3	2	1
3- Ağlama nöbetleri geçiriyorum veya kendimi ağlayacak gibi hissediyorum	1	2	3	4
4- Gece boyu uyumakta güçlük çekiyorum.	1	2	3	4
5- İştahım her zamanki gibi	4	3	2	1
6- Çekici kadınlara/erkeklerle bakmaktan, onlarla konuşmaktan ve birlikte olmaktan hoşlanıyorum.	4	3	2	1
7. Kilo kaybetmekte olduğumu fark ediyorum.	1	2	3	4
8. Kabızlık çekiyorum.	1	2	3	4
9. Kalbim her zamankinden hızlı çarpıyor.	1	2	3	4
10. Sebepsiz yere yoruluyorum.	1	2	3	4
11. Zihnim her zaman olduğu kadar açık.	4	3	2	1
12. Alıştığım şeyleri kolaylıkla yapabiliyorum.	4	3	2	1
13. Huzursuzum ve yerimde duramıyorum.	1	2	3	4
14. Geleceğe ümitle bakıyorum.	4	3	2	1
15. Her zamankinden daha tedirginim.	1	2	3	4
16. Kolaylıkla karar verebiliyorum.	4	3	2	1
17. İşe yaradığımı ve bana ihtiyaç duyulduğumu hissediyorum.	4	3	2	1
18. Hayatım oldukça dolu.	4	3	2	1
19. Olseydim herkes için daha iyi olurdu.	1	2	3	4
20. Alışmış olduğum şeyleri yapmaktan hala zevk duyuyorum.	4	3	2	1

Ek 5: DURUMLUK KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin, doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin

	HİÇ (1)	BİRAZ (2)	ÇOK (3)	TAMAMIYLA (4)
1. Şu anda sakinim	()	()	()	()
2. Kendimi emniyette hissediyorum	()	()	()	()
3. Şu anda sinirlerim gergin	()	()	()	()
4. Pişmanlık duygusu içindeyim	()	()	()	()
5. Şu anda huzur içindeyim	()	()	()	()
6. Şu anda hiç keyfim yok	()	()	()	()
7. Başıma geleceklerden endişe ediyorum	()	()	()	()
8. Kendimi dinlenmiş hissediyorum	()	()	()	()
9. Şu anda kaygılıyım	()	()	()	()
10. Kendimi rahat hissediyorum	()	()	()	()
11. Kendime güvenim var	()	()	()	()
12. Şu anda asabım bozuk	()	()	()	()
13. Çok sinirliyim	()	()	()	()
14. Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	()	()	()	()
15. Kendimi rahatlamış hissediyorum	()	()	()	()
16. Şu anda halimden memnunum	()	()	()	()
17. Şu anda endişeliyim	()	()	()	()
18. Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	()	()	()	()
19. Şu anda sevinçliyim	()	()	()	()
20. Şu anda keyfim yerinde	()	()	()	()

Ek 6 : SÜREKLİK KAYGI ÖLÇEĞİ

YÖNERGE: Aşağıdaki kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları birtakım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da genel olarak nasıl hissettiğinizi, ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını karalamak suretiyle belirtin, doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin anında nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

	Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen hemen her zaman
	(1)	(2)	(3)	(4)
21. Genellikle keyfim yerindedir	()	()	()	()
22. Genellikle çabuk yorulurum	()	()	()	()
23. Genellikle kolay ağlarım	()	()	()	()
24. Başkaları kadar mutlu olmak isterim	()	()	()	()
25. Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırırım	()	()	()	()
26. Kendimi dinlenmiş hissederim	()	()	()	()
27. Genellikle sakin, kendime hakim ve soğukkanlıyım	()	()	()	()
28. Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissederim	()	()	()	()
29. Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	()	()	()	()
30. Genellikle mutluyum	()	()	()	()
31. Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim	()	()	()	()
32. Genellikle kendime güvenim yoktur	()	()	()	()
33. Genellikle kendimi emniyette hissederim	()	()	()	()
34. Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçmırım	()	()	()	()
35. Genellikle kendimi hüznü hissederim	()	()	()	()
36. Genellikle hayatımdan memnunum	()	()	()	()
37. Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	()	()	()	()
38. Hayal kırıklığını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutmam	()	()	()	()
39. Akli başında ve kararlı bir insanım	()	()	()	()
40. Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin eder	()	()	()	()

11. PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Kodu: SBAG-HD-165 (106S242)
Proje Başlığı: Ağız Yanması Sendromu'nda (AYS) olası etyolojik faktörler gamma aminobütirik asit (GABA), T regülatör hücreler ile tükürük IL-2 / IL-6 ve eser element düzeylerinin tanıda kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi
Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Yrd. Doç. Dr. Filiz Pekiner (Proje Yürütücüsü) İmmünolog Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel Prof. Dr. Semih Özbayrak Dr. Birsay Gümrü Dt. Emre Aytugur
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Güzelbahçe Büyükdiklik Sok. No:6 34365 Nişantaşı/İstanbul
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.11.2006 - 01.11.2007
Öz Ağız bölgesi vücudun önemli bir parçasıdır ve bebeklik döneminden itibaren etkin görevleri bulunmaktadır. Psikosomatik şikayetler vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi ağız bölgesinde de ortaya çıkabilmektedir. Orofasiyal bölgede bu şikayetler "ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma" şeklinde subjektif belirtilerle ifade edilebilmektedir. Tüm bu subjektif şikayetlere rağmen klinik olarak ağız mukozasında ve sistemik olarak herhangi bir objektif değişikliğe rastlanmamaktadır. Hiçbir endojen ve eksojen faktöre bağlı olmaksızın ortaya çıkan subjektif şikayetlerle karakterli bu durum özel bir tanımlama ile "Ağız Yanması Sendromu" (psikosomatik kökenli ağız yanması) olarak isimlendirilmektedir. Literatür taraması yapıldığında çalışmalarda "Ağız Yanması Sendromu" (AYS) ile ilgili herhangi bir etyolojik faktörün saptanamadığı görülmektedir. Ancak 2005 ve 2006 yıllarında bildirilen iki çalışmada; AYS hastalarında gamma aminobütirik asit (GABA) ve tükürük eser elementlerinden magnezyum (Mg) düzeyinin azaldığı, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyinin arttığı saptanmış ve her iki çalışmada da AYS tanısının konmasında bu kriterlerin yeterli olduğu ileri sürülmüştür. Sunulan projede; dünyada henüz tanı ve tedavi kriterleri tam oluşmamış olan Ağız Yanması Sendromu'nun etyolojisinde gamma aminobütirik asit (GABA), T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyleri ve eser elementlerin rolünün sırası ile HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA ve atomic absorpsiyon ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma iki aşamada gerçekleştirilecektir. Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Polikliniklerine gelen AYS ön tanılı hastaların sırası ile detaylı özgeçmiş araştırması, ağız içi ve dışı muayeneleri, radyografik muayeneleri, ön laboratuvar testleri (açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, serum demir, demir bağlama, Vit. B ₁₂ , folik asit) ve tükürük akış hızı (ml/dk) araştırması sonrasında AYS olabileceği düşünülen hastalardan kan ve tükürük örnekleri alınarak (Centro Laboratuvarları'nda); kan örneklerinde GABA ve T regülatör hücreler, tükürük örneklerinde IL-2 / IL-6 düzeyleri ile eser element (Cu, Zn, Mg) değerleri saptanacaktır. Belirtilen parametreler ile AYS arasındaki korelasyon araştırılacaktır. Araştırma sonucunda AYS'li hastalarda tanıya ulaşmayı kolaylaştıracak en verimli ve en etkin protokolün tanımlanması öngörülmektedir.
Abstract Mouth is an important part of the body and has dynamic activities beginning from the infancy. As in other parts of the body, psychosomatic complaints may appear in the mouth. In orofacial region these complaints can be expressed with subjective symptoms such as "pain, burning, tingling". In spite of all these subjective complaints, no oral mucosal or systemic objective findings are

evident. This clinical entity, which is characterized by subjective complaints and can not be related to any endogen or exogen factors, is termed as "Burning Mouth Syndrome" (burning mouth with psychosomatic origin). The aetiology of "Burning Mouth Syndrome" (BMS) remains unknown. However, in two studies reported, respectively, in 2005 and 2006, patients with BMS were shown to have decreased levels of gamma aminobutyric acid (GABA), significantly lower salivary magnesium (Mg) and increased salivary concentrations of IL-2 / IL-6. It is suggested that these criteria are important objective markers for diagnosis of BMS. In this project, role of gamma aminobutyric acid (GABA), T regulatory cells, salivary IL-2 / IL-6 levels and trace elements in the aetiology of Burning Mouth Syndrome will be evaluated respectively by using HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA and atomic absorption methods. The study is planned to be carried out in two phases. After the evaluation of detailed medical histories, intra- and extra-oral examinations, radiographic examinations, preliminary laboratory tests (fasting blood sugar levels, haemoglobin, haematocrit, serum iron, total iron binding capacity, vitamin B₁₂, folic acid) and salivary flow rates (ml/min) of patients who are referred to the Polyclinics of Oral Diagnosis and Radiology Department of Dentistry Faculty, Marmara University for evaluation of BMS, blood and saliva samples will be collected; GABA and T regulatory cell levels in blood samples, IL-2 / IL-6 and levels of trace elements (Cu, Zn, Mg) in saliva samples will be determined (in Centro Laboratories). A correlation between these parameters and BMS will be investigated. As a result, the present study has aimed to propose a diagnostic protocol for BMS patients.

Anahtar Kelimeler: Ağız Yanması Sendromu, GABA, T regülatör hücreler, tükürük, IL-2, IL-6, eser element

Key Words: Burning Mouth Syndrome, GABA, T regulatory cells, saliva, IL-2, IL-6, trace elements

Projeden Kaynaklanan Yayınlar:

Bilim Dalı:

Doçentlik B. Dalı Kodu:

PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Kodu: SBAG-HD-165 (106S242)
Proje Başlığı: Ağız Yanması Sendromu'nda (AYS) olası etyolojik faktörler gamma aminobütirik asit (GABA), T regülatör hücreler ile tükürük IL-2 / IL-6 ve eser element düzeylerinin tanıda kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi
Proje Yürütücüsü ve Yardımcı Araştırmacılar: Yrd. Doç. Dr. Filiz Pekiner (Proje Yürütücüsü) İmmünolog Dr. Gülderen Yanıkkaya Demirel Prof. Dr. Semih Özbayrak Dr. Birsay Gümrü Dt. Emre Aytugur
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi: Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diağnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Güzembahçe Büyükbiftlik Sok. No:6 34365 Nişantaşı/İstanbul
Destekleyen Kuruluş(ların) Adı ve Adresi:
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri: 01.11.2006 - 01.11.2007
Öz Ağız bölgesi vücudun önemli bir parçasıdır ve bebeklik döneminden itibaren etkin görevleri bulunmaktadır. Psikosomatik şikayetler vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi ağız bölgesinde de ortaya çıkabilmektedir. Orofasiyal bölgede bu şikayetler "ağrı, yanma, karıncalanma, uyuşma" şeklinde subjektif belirtilerle ifade edilebilmektedir. Tüm bu subjektif şikayetlere rağmen klinik olarak ağız mukozasında ve sistemik olarak herhangi bir objektif değışikliğe rastlanmamaktadır. Hiçbir endojen ve eksojen faktöre bağılı olmaksızın ortaya çıkan subjektif şikayetlerle karakterli bu durum özel bir tanımlama ile "Ağız Yanması Sendromu" (psikosomatik kökenli ağız yanması) olarak isimlendirilmektedir. Literatür taraması yapıldığında çalışmalarda "Ağız Yanması Sendromu" (AYS) ile ilgili herhangi bir etyolojik faktörün saptanamadığı görülmektedir. Ancak 2005 ve 2006 yıllarında bildirilen iki araştırmada; AYS hastalarında gamma aminobütirik asit (GABA) ve tükürük eser elementlerinden magnezyum (Mg) düzeyinin azaldığı, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyinin arttığı saptanmış ve her iki çalışmada da AYS tanısının konmasında bu kriterlerin yeterli olduğu ileri sürülmüştür. Sunulan projede; dünyada henüz tanı ve tedavi kriterleri tam oluşmamış olan Ağız Yanması Sendromu'nun etyolojisinde gamma aminobütirik asit (GABA), T regülatör hücreler, tükürük IL-2 / IL-6 düzeyleri ve eser elementlerin rolünün sırası ile HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA ve atomic absorpsiyon ölçüm yöntemleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışma iki aşamada gerçekleştirilecektir. Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Oral Diağnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Polikliniklerine gelen AYS ön tanılı hastaların sırası ile detaylı özgeçmiş araştırması, ağız içi ve dışı muayeneleri, radyografik muayeneleri, ön laboratuvar testleri (açlık kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, serum demir, demir bağlama, Vit. B₁₂, folik asit) ve tükürük akış hızı (ml/dk) araştırması sonrasında AYS olabileceği düşünülen hastalardan kan ve tükürük örnekleri alınarak (Centro Laboratuvarları'nda); kan örneklerinde GABA ve T regülatör hücreler, tükürük örneklerinde IL-2 / IL-6 düzeyleri ile eser element (Cu, Zn, Mg) değerleri saptanacaktır. Belirtilen parametreler ile AYS arasındaki korelasyon araştırılacaktır. Araştırma sonucunda AYS'li hastalarda tanıya ulaşmayı kolaylaştıracak en verimli ve en etkin protokolün tanımlanması öngörülmektedir.
Abstract Mouth is an important part of the body and has dynamic activities beginning from the infancy. As in other parts of the body, psychosomatic complaints may appear in the mouth. In orofacial region these complaints can be expressed with subjective symptoms such as "pain, burning, tingling". In spite of all these subjective complaints, no oral mucosal or systemic objective findings are

evident. This clinical entity, which is characterized by subjective complaints and can not be related to any endogen or exogen factors, is termed as "Burning Mouth Syndrome" (burning mouth with psychosomatic origin). The aetiology of "Burning Mouth Syndrome" (BMS) remains unknown. However, in two studies reported, respectively, in 2005 and 2006, patients with BMS were shown to have decreased levels of gamma aminobutyric acid (GABA), significantly lower salivary magnesium (Mg) and increased salivary concentrations of IL-2 / IL-6. It is suggested that these criteria are important objective markers for diagnosis of BMS. In this project, role of gamma aminobutyric acid (GABA), T regulatory cells, salivary IL-2 / IL-6 levels and trace elements in the aetiology of Burning Mouth Syndrome will be evaluated respectively by using HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), flow cytometry, ELISA and atomic absorption methods. The study is planned to be carried out in two phases. After the evaluation of detailed medical histories, intra- and extra-oral examinations, radiographic examinations, preliminary laboratory tests (fasting blood sugar levels, haemoglobin, haematocrit, serum iron, total iron binding capacity, vitamin B₁₂, folic acid) and salivary flow rates (ml/min) of patients who are referred to the Polyclinics of Oral Diagnosis and Radiology Department of Dentistry Faculty, Marmara University for evaluation of BMS, blood and saliva samples will be collected; GABA and T regulatory cell levels in blood samples, IL-2 / IL-6 and levels of trace elements (Cu, Zn, Mg) in saliva samples will be determined (in Centro Laboratories). A correlation between these parameters and BMS will be investigated. As a result, the present study has aimed to propose a diagnostic protocol for BMS patients.

Anahtar Kelimeler: Ağız Yanması Sendromu, GABA, T regülatör hücreler, tükürük, IL-2, IL-6, eser element

Key Words: Burning Mouth Syndrome, GABA, T regulatory cells, saliva, IL-2, IL-6, trace elements

Projeden Kaynaklanan Yayınlar:

Bilim Dalı:

Doçentlik B. Dalı Kodu: