

Rekürrent Aftöz Stomatit Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Recurrent Aphthous Stomatitis

Gökay Karapınar, Meral Ünür

İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Karapınar G, Ünür M. Current Approaches in Recurrent Aphthous Stomatitis. Clin Exp Health Sci 2018; 8: 62-6.

Öz

Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ağız mukozasında ağrılı, tekrarlayan, tek veya çok sayıda ülserasyonlarla görülen, Rekürrent Aftöz Stomatit (RAS), en sık görülen oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisidir. RAS ağrılı ülser olarak da bilinmekte olup, bir ya da çok sayıda oluşarak ağrılı ülserlerin tekrarlayan gelişimini içeren bir hastalıktır. Teşhis, lezyonun klinik görünümü ve hastadan alınan anamnez ile konulur. Genel populasyonun yaklaşık olarak %5-25'inde görülmektedir. RAS tedavisi genellikle semptomatiktir. Tedavideki ana amaç, ağrı semptomlarının giderilmesi, lezyonun ağızda kalma süresini kısaltmak, hastanın rahat bir şekilde beslenebilmesine yardımcı olmak ve lezyonların ortaya çıkma sıklığını azaltmaktır. Tedaviye başlanmadan hastalığın başlamasına sebep olabilecek muhtemel hazırlayıcı faktörler dikkate alınmalı ve buna göre tedavi planı oluşturulmalıdır. Kortikosteroid içeren, antimikrobiyal ve analjezik ajanlar RAS tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar olup lokal veya sistemik etkili farklı tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Bu çalışmanın amacı diş hekimlerini RAS'ın tanısı, epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi, ayırıcı tanısı ve güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgilendirmektir.

Anahtar Kelimeler: Rekürrent aftöz stomatit, ağız yarası, aftöz stomatit

Abstract

Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is an oral disease with unclear etiology, and it negatively affects the patient's quality of life. The main symptom of RAS is pain, and it has affected 5%-25% of the Turkish population. It is diagnosed through clinical examination and evaluation of the patient's medical history. The treatment is commonly symptomatic. Before the treatment, predisposing factors should be prudently considered. The purpose of the treatment is to reduce pain, improve food consumption, and reduce the interval, recurrence, and frequency of lesions. Analgesics, corticosteroids, anti-microbiological agents, systemic agents, or local agents can be used depending on the lesion severity. The purpose of this review was to enlighten dentists about the diagnosis, epidemiology, etiology, pathology, differential diagnosis, and current treatment approaches for RAS.

Keywords: Recurrent aphthous stomatitis, oral ulceration, aphthous stomatitis

GİRİŞ

Yanma, yangı, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelen ve Yunanca kökenli bir sözcük olan 'aft' ifadesi, ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından ağız yaralarını tanımlamak için kullanılmıştır (1). Rekürrent aftöz stomatit (RAS) bilimsel anlamda ise 1898 yılında Polonya kökenli bir cerrah olan Johann von Mikulicz-Radecki tarafından ilk olarak tanımlanmıştır (2). Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, ağız mukozasının ağrılı, tekrarlayan, tek veya çok sayıda ülserasyonlarla birlikte görülen, enflamatuvar bir durumu olan RAS, en sık görülen oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisidir. RAS ağrılı ülser olarak da bilinmekte olup, bir ya da çok sayıda oluşarak ağrılı ülserlerin tekrarlayan gelişimini içeren bir hastalıktır. Tanı lezyonun klinik görünümüne ve hastadan alınan detaylı anamneze dayanılarak konulur. Bu çalışmada diş hekimlerinin, ağız mukozasının en sık görülen hastalıklarından biri olan 'rekürrent aftöz stomatit'in klinik özellikleri, epidemiyolojisi, etiyolojisi, patogenezi, ayırıcı tanısı ve güncel tedavi yaklaşımları hakkında bilgilendirilmesi amaçlanmıştır.

KLİNİK BULGULAR

RAS'ın temel ağız bulguları yutkunma, konuşma ve çiğneme gibi oral fonksiyonlarda zayıflık ve ağrı içerir (3,4). Klinik açıdan ortaya çıkma sıklığı, ağızda kalma süresi, ağrılı lezyonların sayısı ve boyutu gibi faktörler bakımından farklılık göstermektedir. Ağrı RAS'ta görülen temel klinik semptom olup hastaların hayat kalitesini olumsuz etkilemekte ve emosyonel strese yol açmaktadır (5). RAS tekrarlayan etrafı eritematöz çember ile çevrili, gri beyaz psödömembranla örtülü yuvarlak veya ovoid krater formunda tabana sahip ağrılı ülserlerle karakterize bir hastalıktır (6). Ülserlerin kenarları hafifçe kalkıktır. Ülserlerde, yüzeysel bir damar iltihabı ve lamina proprianın yüzeysel tabakalarında eritrositlerin damar dışına çıkması ile birlikte lezyonun etrafında eritem tablosu izlenir (1). RAS'ta ülser oluşmadan 2-48 saat önce prodromal yanma hissi oluşabilir (7).

Epidemiyoloji

Genel populasyonun yaklaşık olarak %5-25'ini etkiler (8, 9). Çocukluk veya adolesan dönemde daha sık görülür. Yapılan bir araştırmada RAS prevelansının çocuklarda %40'lara çıktığı bulunmuştur (10). RAS genellikle sıklık olarak hayatın ikinci dekadında başlar ve üçüncü dekatta zirve yapar. 1997'de Almanya da yapılan çalışmada ise 35-44 yaşlarında 655 gönüllüde %1,4 görülürken hasta hikayesi incelenince %18,3'e varmaktadır (2). Birbirinden bağımsız iki çalışmada RAS prevelansı %0,89-%1,03 arası gözlenmiştir. Refah seviyesi yüksek olan gruplarda ve kadınlarda görülme sıklığı daha yüksektir (2). Yaşın ilerlemesi ile birlikte hastalığın rekürrensinde ve lezyonların şiddetinde azalma görülür (11, 12).

Lokalizasyonu

En sık görüldüğü yerler: Dudak mukozası, ağız tabanı ve dilde, bukkal mukoza, daha nadir olarak yumuşak damakta görülürler (8). Non keratinize oral mukozada daha sık görülür (10). Keratinize olan sert damak ve diş etinde daha az sıklıkla görülmektedir (13).

Etyolojisi

Oral aftların etiyolojisi henüz kesin olarak bilinmemekte ve multifaktöriyel olduğu kabul görmektedir (8). Etyolojik faktörler olarak; genetik faktörler, hematolojik bozukluklar, beslenme bozuklukları, bazı eksiklikler (vitamin B12, demir, folat, çinko), gıda allerjenleri, lokal travma, hormonal değişimler (menstrual siklus), stres ve anksiyete, sigarayla bırakma, bazı kimyasal ve mikrobiyal ajanlar etkileyen faktörler olarak sayılabilir de kesinlik söz konusu değildir (10, 14, 15). Tekrarlayan aftlarda tam kan sayımı, ferritin, serum folik asit, B vit. tetkiki yapılmalıdır ve eğer gerekirse replasman tedavileri yapılmalıdır (16). En sık görülen anemilerden olan demir eksikliği anemisi, vitamin B12 ve folat eksikliğinde megaloblastik anemide aft lezyonları görülme sıklığı artabilmektedir (17). Compilato ve ark. tarafından yapılan çalışmada RAS bulunan hasta grubunun kan değerlerinde %56 oranında patolojik değerler tespit edilmiştir. Bu sebeple, tüm RAS hastalarında rutin hematolojik tarama yapılması çok önemlidir. Kan değerlerinde eksiklik varsa, eksik olan maddenin replasman tedavisi ile yerine konulması önemlidir.

Normal popülasyona oranla RAS hastalarında yiyeceklerle ilişkili antikorların oranları belirgin biçimde daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında atopinin, RAS hastalarında anlamlı derecede daha fazla oranda görüldüğü gösterilmiştir. Aft çıkmasını tetiklediği düşünülen ya da lezyonların iyileşmesini uzatan yiyecekler var ise bunlardan uzak durulmalıdır. (Örneğin asidik, tuzlu, baharatlı gıdalar, fıstık, çikolata, sitrik meyveler veya alkollü içecekler vs.) (9). Gıda alerjisine yol açan yiyeceklerin belirlenmesinde spesifik Ig E testi, skin prick testi, skin patch testi, plasebo kontrollü gıda testi gibi çeşitli testler kullanılmaktadır. Böylece RAS ile ilişkili olabilecek besin alerjileri tespit edilebilir (13). Ayrıca sodyum lauryl sülfat içeren diş macunlarında RAS lezyonlarında etkisi olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (18). Uyku bozukluklarının ve geç saatte uyumanın RAS sıklığını arttırdığına dair görüşler vardır (19). Yapılan çok sayıda çalışmada mikroorganizmalar ve aftlar arasındaki ilişki ise anlamsız bulunmuştur (20). RAS' in genetik açıdan da değerlendirilmesi yapılmış ve RAS bulunan hastaların %42'sinde bu rahatsızlık 1. derece akrabalarında da görüldüğü bulunmuştur. Ailesinde olanlarda daha erken yaşta ve daha ciddi olarak çıkabiliyor (21). Bunların dışında Behçet sendromu, hematolojik bozukluklar, vitamin eksiklikleri, gastrointestinal hastalıklar, siklik nötropeni, Reiter sendromu, Magic sendromu, PFAPA (periodic fever aphthous pharyngitis and cervical adenopathy), Sweet sendromu ve

immün bozukluklar gibi sistemik hastalıkların oral aftla ilişkili olduğu bilinmektedir (2, 3, 22).

Oral aft görülme zamanları ile menstrual siklus arasında bir ilişki olduğuna dair teoriler olmasına karşın aksi yönde bulgular elde eden çalışmalar da mevcuttur. Oral kontraseptif kullanan kişilerde ve hamilelerde aftöz lezyonlarda remisyon olduğu bulunmuştur. Bunun yanında doğumdan sonra ülserlerin yeniden alevlendiği gözlenmiştir (15).

Sigaranın RAS üzerinde önleyici bir etkisi olduğuna dair çalışmalar vardır (23). Bu önleyici etkinin, sigaranın oral mukozadaki keratinizasyonu arttırması ile ilişkili olduğu savunulmaktadır. Artmış keratin tabakası, mikrobiyal penetrasyon ve travma dahil birçok faktöre karşı mukoza için lokal mekanik bir savunma kalkanı olarak davranır.

Patogenezi

RAS'ın oluşum mekanizması incelendiğinde proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile oluşan immünolojik cevap görülmektedir. Histolojik incelemesinde zamanla artan lökosit infiltrasyonu görülür. Başlangıç safhasında ülser oluşmadan monosit, lenfosit (ana olarak T tipi), mast ve plazmatik hücreler bazal tabaka altında birikir. İlerleyen safhalarda mononükleer hücreler etrafını sararken, polimorf nükleer lökositler ülserin merkezinde yoğunlaşır (24). İnterstisyel kollejanazlar (MMP-1 ve MMP-8) RAS'ta yıkıcı olaylarda etkilidir (25). TNF- α (Tümör Nekroz Faktör)'ünün RAS lezyonları görülen bireylerin tükürüğünde 2-5 kat daha fazla bulunması sebebiyle önemli rol oynadığı söylenebilir (26). Tükürük savunma sistemindeki Superoksit Dismutaz (SOD) gibi enzimlerdeki değişimler de RAS'ın inflamatuvar yanıt sürecinde rol oynamaktadır (10).

Sınıflandırma

Stanley tarafından oral aftlar minör, majör ve herpetiform olarak üçe ayrılmıştır (1). RAS hastalarında genellikle bu tiplerden yalnızca birisi görülür. Daha az sıklıkla, iki tip bir arada bulunabilir veya klinik görünüm zamanla değişme gösterebilir. RAS üç farklı klinik tipte görülmektedir. Küçük ülserler (minör tip) (Mikulicz) 1 cm'den küçük çaplı olup (genellikle 2-5 mm) ve 4-14 gün içinde hızla iyileşebilmektedir. Bu grup tüm RAS lezyonlarının %80-90'ını oluşturmaktadır. Skar kalma ihtimali oldukça düşüktür. Büyük major tip ülserler (Sutton ülserleri) genelde 1-3 cm arası olup derin olarak sertleşmiş ve 10 günden 6 haftaya kadar ve bazen daha uzun görülebilmektedir. Bunlar tüm RAS ülserlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Sutton ülserlerinin yaklaşık %64'ü skar bırakarak iyileşmektedir. Herpetiform tip ise 1-2 mm'lik gruplar halinde görülür. Bu aftlar %5 oranında görülür ve 7-10 gün sürmektedir (8). Diğer bir sınıflama ise lezyonların ağızda kalma süresine dayalıdır (5). Basit RAS sınırlı sayıda küçük ve çabuk iyileşen ve yılda 3-6 defa tekrarlayan ağırlı ülserlerdir. Kompleks aftlarda birkaç ya da çok sayıda yavaş iyileşen yoğun ağırlı aftlar oral ve hatta genital mukozada görülmektedir. Kompleks aftlarda sıklıkla kısa lezyonsuz periyotlar ve sık tekrarlayan rekürrent ülserler, ağrı ve beslenmeyle alakalı sistemik etkiler görülebilmektedir (27).

Histopatolojisi: Lezyonların ciddiyeti artmışsa, hasta 25 yaş üzeriyse ve diğer hastalıkları ekarte etmek gerektiği düşünülüyorsa biyopsi alınabilir. Biyopsilerde granülasyon dokusu içeren fibrinöz eksudayla örtülü yüzeysel ülser ve kronik iltihabi infiltrasyon görülür. RAS lezyonlarının erken döneminde büyük granüler lenfositler ve bazal hücrelerin fokal dejenerasyonu ve küçük intraepitelyal vezikül formasyonu ile birlikte görülen CD4 lenfositler bulunur (28).

Ayırıcı Tanısı: Tanı sırasında aşağıdaki hastalıklarla da ayırımının yapılması önemlidir (9).

Gastrointestinal hastalıklar: Ülseratif kolit, Crohn's hastalığı, Çölyak

Enfeksiyonlar: Herpes Simplex ve Zoster, Enfeksiyöz Mononükleoz, El ayak ağız hastalığı, Herpangina, AIDS, Sifiliz, ANUG, Kandidiyazis.

Reaktif değişimler: Morsicatio buccalis, Travmatik ülser.

Malign hastalıklar: Oral karsinoma, Non-Hodgkin lenfoma.

Mukokutanöz romatolojik hastalıklar: Lupus erythematosus ,Sweet syndrome ,Reactive arthritis ,MAGIC syndrome ,Sarkoidoz.

Büllöz ve likenoid dermatozlar: Erythema multiforme ve türleri, Büllöz hastalıklar , Liken Planus.

Diğer ağız hastalıkları: Allerjik kontakt stomatit , Coğrafik Dil ,PFAPA sendromu.

Klinik ve Araştırma Etkileri

RAS tedavisinin ana amacı ağrı semptomlarının giderilmesi, lezyonun ağızda kalma süresini kısaltmak, hastanın beslenebilmesine yardımcı olmak ve lezyonların ortaya çıkma sıklığını azaltmaktır (13, 27). Tedavi yaklaşımı kişiden kişiye değişebilir. Anamnez, hazırlayıcı(predispoze) faktörler, rekürrenslerin sıklığı, ağrının şiddeti ve hastanın ilaçlara toleransı gibi birçok faktöre bağlı olarak tedavi protokolü değişiklik gösterebilir. Tedaviye başlanmadan hastalığın oluşmasına sebep olabilecek muhtemel hazırlayıcı faktörler dikkate alınmalı ve buna göre tedavi planı oluşturulmalıdır (1, 3, 28, 29). Tedavide kortikosteroid içeren ve antimikrobiyal ajanlar en sık kullanılan ilaçlardır (13, 30). Bu ilaçlar farklı uygulama şekillerinde, lokal veya sistemik olarak kullanılabilirler.

TOPIKAL TEDAVİ

Topikal anestezipler

Lidokain HCl %1 krem, lidokain %2 jel veya sprey, benzokain pastilleri, benzokain ve setilpiridinyum klorid içeren gargalar topikal olarak ağrının azaltılmasında etkilidir (31).

Tetrasiklin içeren ağız gargaları ülserlerin büyüklüğünü, ağızda kalma süresini ve ağrıyı azaltır. Ayrıca tetrasiklinli gargaların sekonder enfeksiyonları önlemekte etkili olduğu ve beraberinde kollejenaz aktivitesini de inhibe ettiği gösterilmiştir (3). Tetrasiklin grubu ilaçlar kollejenazların ve metalloproteinazların lokal inhibisyonu ile inflamatuvar ve hücre yıkımına, ülser oluşumuna yol açan süreçleri önleyerek etkili olur (10). Mukoadesiv jel formatında uygulanan doksisisiklinin daha etkili olduğu ifade edilmiştir. %2,5 klortetrasiklin içeren gargara ağrıyı azaltmaktadır ve ülsersiz periyodu uzatmaktadır. Ağrının azaltılmasında minosiklin %0,2 gargaranın tetrasiklin % 0,25 gargaraya göre daha başarılı olduğu bildirilmiştir (31).

Tetrasiklin grubu içerisinde metalloproteinazları en iyi inhibe eden doksisisiklin'dir (32). Yapılan bir çalışmada protez adezivi ile toz halindeki 100 mg doksisisiklin 1-2 damla serum fizyolojik ile karıştırılıp ülser alanın üzerine sürülmek üzere hazırlanmıştır. Sürüldükten sonra 2 saat boyunca yeme içme yapılmaması istenmiştir. 10 gün sonra yapılan değerlendirilmede ağrı skorlamasında oldukça belirgin bir düşüş

görülmüştür. İlaç kullanılmayan sadece dental adeziv sürülen plasebo grubunda da ağrı skorunda belirgin düşüş görülmüştür. Bu da sürülen adezivin mekanik koruma sağlaması ve iyileşmeyi hızlandırması ile açıklanabilir. Doksisisiklin grubunda ağrı azalması daha süratli olmuştur bu da doksisisiklinin terapötik etkisi ile açıklanabilir (33). Etanol ve çinko sülfat içerisinde %0.15'lik triklosan içeren gargaların ağrı yoğunluğunu %45 oranında azalttığı ve ülsersiz süreyi uzattığı bildirilmiştir (34). %3 diklofenak ve %2,5 hiyalüranik asit jelin %3 lidokain jele göre ağrıyı azaltmada daha etkili olduğu bulunmuştur (35). Klorheksidin içeren gargalar RAS sıklığını azaltmakta ve iyileşmeyi hızlandırmaktadır (36). Tatsızlık hissi ve dişlerde renklemeye yol açması ise dezavantajdır. Benzidamin hidrokloridin de geçici olarak ağrıyı azalttığı görülmüştür (37).

Topikal kortikosteroidler

Topikal anestezipler ve antiinflamatuvar ajanların yeterli olmadığı durumlarda topikal kortikosteroid uygulamalarına geçilmelidir. Topikal anesteziplerin ve topikal kortikosteroidlerin gün içerisinde beraber kullanımı da etkili bulunmuştur (38).Topikal kortikosteroidlerin düzenli kullanımı sonucu kandidal enfeksiyonlarının sıklığındaki artışına dikkat edilmelidir. Özellikle çok ağrılı ve derin ülserasyonlarda intralezyonal triamsinolon süspansiyonun 0,1-0,5 ml/lezyon uygulaması kullanılabilir (38). Topikal kortikosteroidler aftın oluşmasındaki inflamasyon sürecini baskılayarak çalışır. Kortikosteroidler T lenfositler üzerine etki ederek RAS'ın etyolojisinde etkili olan alerji, travma ve mikroorganizmalar gibi faktörlere karşı gelişen immün yanıtı baskırlar. Topikal kortikosteroid kullanımının süperenfeksiyonlara ve pseudomembranöz kandidaya sebep olabileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Tedavi süresince ilave enfeksiyon risklerini azaltmak için ağız hijyeni üst düzeyde tutulmalıdır. Topikal jel kullanılmıyorsa ya da ülserler çok büyükse kortikosteroidler gargara şeklinde de kullanılabilir (39). Lokal kortikosteroid uygulamasında lezyonların ciddiyetine göre artan sırayla triamsinolon asetonid, flucinolone asetonid ve klobetazol propiyonat uygulanabilir (37). Triamsinolon asetonid orta-yüksek düzey etkili bir kortikosteroid olup florinlenmiş prednisolon türevidir (4). Bu ilacın mukozadaki kalma süresi önemlidir. Örneğin ağız gargalarında mukoza ile temas süresi çok kısadır. Bunun yanında mukoadesiv polimerlerde bu süre uzatılır (40).

Diğer bir topikal kortikosteroid ise deksametason olup deksametason pomadın RAS tedavisinde etkili ve güvenli olduğu görülmüştür. Na'mah ve ark sık kullanılan triamsinolon asetonid ile deksametason pomadı kıyaslamış ve her ikisinin de eşit derecede etkili olduğunu bulmuştur (41).

İlave topikal tedaviler

Yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 5-aminosalisilikasit %5'lik kremin RAS' ta ağrıyı azalttığı ve daha hızlı iyileşme sağladığı bulunmuştur (42).

Amlexanox etken maddesi, son yıllarda üzerinde çok sayıda çalışma yapılan bir ilaç olup özellikle prodrom dönemde kullanıldığında ve kısa dönem olarak etkili olduğu bulunmuştur. Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber antiinflamatuvar ve antiallerjenik etkileri olan topikal bir ajandır (43). Amlexanox %5 pasta veya 2 mg tablet prodromal dönemde kullanıldığında aftöz ülserlerin sayısında ve ağrıya azalmaya sebep olduğu bulunmuştur (44). Sigara içimi ile oral aftöz ülserlerin rekürrensini azaldığı bulunmuştur. Yapılan çalışmada nikotinin keratinositler arasında antiinflamatuvar etkisi olduğu tespit edilmiştir (36). Dekspantenol de tedaviye yardımcı olarak faydalı bulunmuştur (9).

Yapılan bir çalışmada ozonlanmış yağ ile susam yağı karşılaştırılmış ras lezyonlarının iyileşmesi üzerinde ikisinin de olumlu etki yaptığı, ozonlanmış yağın ülser ağrısını ve ülser boyutunu önemli derecede azalttığı ifade edilmiştir (15).

Sistemik tedavi

RAS'ın ağır seyrettiği ve lokal tedaviler ile istenilen sonucun alınmadığı durumlarda sistemik tedaviler uygulanabilir.

Sistemik kortikosteroidler

Sistemik kortikosteroidlerin diğer topikal seçeneklerden olumsuz yanıt alındığı zaman kullanılması düşünülmelidir (9). Prednisolon en sık kullanılan ilaçtır. Yapılan bir çalışmada prednisolon 5mg tablet günde 1 kez 3 ay kullanılmış ağrı, lezyon sayısı ve lezyon boyutunda belirgin azalma bulunmuştur (14). Prednisolonun sistemik uygulama süresini kısaltmak için topikal uygulama ile birlikte de reçete edilebilir.

Dapson (Dapsone; GlaxoSmithKline, Hindistan): Sentetik dapson grubuna ait bir anilin türevidir. Etki mekanizmasına bakıldığında hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar etkisi olduğu görülür. Nötrofillerin aktivasyonunu ve kemotaksisini engeller. Behçet hastalığında görülen oral ve genital ülserlerin sayısını ve boyutunu azaltmaktadır. En sık görülen yan etkileri methemoglobinemi ve hemolizdir ancak genellikle ilaç iyi tolere edilir (45).

Sukralfat: Sukralfat genellikle mide ve duodenal ülserlerin tedavisinde antasid olarak kullanılmaktadır. Etkisini, özellikle ülserli bölgede koruyucu bir bariyer oluşturarak gösterir (9). Ağız mukozası için lokal ya da sistemik kullanımı vardır. Sukralfat süspansiyonu oral ve genital aftöz ülserlerde hızlı iyileşme ve ağrıya azalmaya yol açtığı görülmüştür (46).

Antimetabolitler: *azathioprin ve metotreksat;* Orojenital aftöz ülser tedavisinde olumlu etkisi yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5). Ancak sistemik yan etkileri dikkate alındığında kullanımı çok kısıtlı durumlarda söz konusu olabilir (47).

Siklosporin: Siklosporinler, genellikle organ nakli sonrası organ reddini önlemek amacıyla kullanılan güçlü immünsüpresif ilaçlardır. Bu ilaç T hücre aracılı immüniteyi baskılayarak, etiyolojisinde immun sistem bozukluklarının rol oynadığı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. 350 Behçet tanısı konmuş hasta ile yapılan bir çalışmada çeşitli dozlarda siklosporin kullanılmış hastaların %70'inde aftöz ülserlerde azalma görülmüştür (36). Kolşisine göre yan etkisi daha çok bulunmuştur. Bu yan etkiler hirsütizm, ateş, yorgunluk ve gastrointestinal semptomlar olarak sayılabilir (48).

Talidomid: Orojenital aftlarda kullanılabilen olup teratojenik olması ve diğer yan etkileri sebebiyle kullanımı sınırlıdır (9).

İnterferon-α: İnterferonlar temelde immün sistemi düzenleyici ve strese karşı salınan moleküller olarak görülmektedir. Antiviral, proapoptotik, antiproliferatif, ve antianjiyojenik etkileri vardır. Hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen etkileri de vardır. Behçet hastalığında interferon-α orojenital lezyonlarda parsiyel ya da tamamiyle gerileme sağlayan bir ilaçtır (49).

SONUÇ

Etyolojisi henüz tam olarak açıklanamayan bir hastalık olan RAS, genel popülasyonda sıklıkla görülen ve hastaların hayat kalitesini olum-

luz etkileyen bir hastalık olarak önemini korumaktadır. Tedavisinde predispoze faktörler dikkatle değerlendirildikten sonra temel hedef ağrının giderilmesi, lezyonun ağızda kalma süresini kısaltmak, hastanın düzgün beslenebilmesine yardımcı olmak ve rekürrens sıklığını azaltmaktır. Öncelikle detaylı anamnez alındıktan sonra lezyonların sıklığı ve ağrının şiddetiyle ilişkili olarak lokal, sistemik veya lokal-sistemik tedavileri kapsayan çok sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu seçenekler hekim tarafından iyi bilinmelidir. Lezyonların türü ve şiddetine göre çoğunlukla lokal olarak analjezik, kortikosteroid içeren ve antimikrobiyal ajanlar kullanılmaktadır. Daha az sıklıkla, gerektiğinde sistemik veya lokal-sistemik etkili ilaçların beraber kullanımı da mümkündür.

Sonuç olarak, RAS şikayeti bulunan hastaların sık olarak başvurduğu diş hekimleri, tanı ve tedaviyi uygulamada ya da sistemik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülen durumlarda hastayı gerekli birimlere yönlendirmede tedavi sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu sebeple diş hekimlerinin konuyla ilgili bilgilerini güncel tutması önem taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.K.,M.Ü.; Tasarım - G.K.,M.Ü.; Denetleme - G.K.,M.Ü.; Kaynaklar - G.K.,M.Ü.; Malzemeler - G.K.,M.Ü.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.K.,M.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - G.K.,M.Ü.; Literatür taraması - G.K.,M.Ü.; Yazıyı Yazan - G.K.,M.Ü.; Eleştirel İnceleme - G.K.,M.Ü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author contributions: Concept - G.K., M.Ü.; Design - G.K., M.Ü.; Supervision - G.K., M.Ü.; Resource - G.K., M.Ü.; Materials - G.K., M.Ü.; Data Collection and/or Processing - G.K., M.Ü.; Analysis and/or Interpretation - G.K., M.Ü.; Literature Search - G.K., M.Ü.; Writing - G.K., M.Ü.; Critical Reviews - G.K., M.Ü.

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

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Çağlayan F, Yılmaz A. B. Rekürrent aftöz stomatitis. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 2009; 47-54.
2. Ma R, Chen H, Zhou T, Chen X, Wang C, Chen Y, et al. Effect of bedtime on recurrent aphthous stomatitis in college students. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2015; 119: 196-201. [CrossRef]
3. Hamishhekar H, Nokhodchi A, Ghanbarzadeh S, Kouhsoltani M. Triamcinolone acetone oromucosal adhesive paste for treatment of aphthous stomatitis. Adv Pharm Bull 2015; 5: 277-82. [CrossRef]
4. Albrektson M, Hedstrom L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2014; 117: 590-4. [CrossRef]
5. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal diseases series, Number VI: Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis 2006; 12: 1-21. [CrossRef]
6. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. N Engl J Med 2006; 355: 165-72. [CrossRef]

7. Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am* 2014; 58: 281-97. [\[CrossRef\]](#)
8. Sakarya U, Gündoğan O, İmre A, Arslan B, Pınar E. Rekürren Aftöz Stomatitli 112 Hastanın Demografik ve Laboratuvar Verileri: Retrospektif İnceleme. *KBB-Forum* 2014;13 (1)
9. Altenburg A, Zouboulis, CC. Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Lett* 2008; 13: 1-4.
10. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol* 2013; 30: 96-102. [\[CrossRef\]](#)
11. Keogan MT. Clinical immunology review series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 1-11. [\[CrossRef\]](#)
12. Gürkan A, Özlü SG, Altıaylık-Özer P, Kurtul BE, Karacan CD, Şenel S. Recurrent Aphthous Stomatitis in Childhood and Adolescence: A Single-Center Experience. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 476-480. [\[CrossRef\]](#)
13. Scully, C., Gorsky, M., Lozada-Nur, F. (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *The Journal of the American Dental Association*, 134(2), 200-207. [\[CrossRef\]](#)
14. Yakar, T., Serin, E., Cosar, A. M., Arslan, T. D., & Ataç, F. B. (2015). The relationship of recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*, cytokine gene polymorphism and cobalamin. *Turk J Gastroenterol*, 26(4), 304-308. [\[CrossRef\]](#)
15. Ayesha TD, Reddy S, Rajesh N. Ozone - The New Nemesis of Canker Sore. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: ZC01-ZC04.
16. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 18: 949-962. [\[CrossRef\]](#)
17. Adeyemo TA, Adeyemo WL, Adediran A, Akinbami AJ, Akanmu AS. Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostatic disorders. *Indian J Dent Res* 2011; 22: 454-61. [\[CrossRef\]](#)
18. Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease. In: Katsambas AD, Lotti TM (Eds.). *European Handbook of Dermatological Treatments*, 2nd edition. Berlin:Springer. pp. 16-26 (2003). [\[CrossRef\]](#)
19. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198-206. [\[CrossRef\]](#)
20. Hasan A, Shinnick T, Mizushima Y, Zee RVD, Lehner T. Defining a T-cell epitope with in HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 2002; 128: 318-25. [\[CrossRef\]](#)
21. Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones* 2010; 42: 236-40.
22. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 370-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002; 8: 173-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Lewkowicz, N., Kur, B., Kurnatowska, A., Tchorzewski, H., & Lewkowicz, P. (2011). Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 59(5), 399. [\[CrossRef\]](#)
25. Ylikontiola L, Sorsa T, Immonen RH, Salo T. Doxymycinecyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 329-33. [\[CrossRef\]](#)
26. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011; 16: e33-6. [\[CrossRef\]](#)
27. Bruce AJ, Rogers RSW 3rd. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003; 21: 1-15. [\[CrossRef\]](#)
28. Greenberg MS, Glick M. *Burket's Oral Medicine* 11th ed. Hamilton 2008.p.59-60
29. De Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009; 108: 714-21. [\[CrossRef\]](#)
30. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 665-73.
31. Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N: Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J* 2007; 13: 1.
32. Skulason S, Holbrook WP, Kristmundsdottir T. Clinical assessment of the effect of a matrix metalloproteinase inhibitor on aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 2009; 67: 25-9. [\[CrossRef\]](#)
33. Vijayabala GS, Kalappanavar AN, Annigeri RG, Sudarshan R, Shettar SS. Single application of topical doxycycline hyclate in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: 440-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996; 23: 778-81. [\[CrossRef\]](#)
35. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula al-KF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 356-61. [\[CrossRef\]](#)
36. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Abdallah M, Seeber H, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1019-26. [\[CrossRef\]](#)
37. Guallar IB, Soriano YJ, Lozano A. C. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6: 168-174. [\[CrossRef\]](#)
38. Belenguier-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y., & Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 6(2), e168. [\[CrossRef\]](#)
39. Eisen, D., Lynch, D. P. (2001). Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *CUTIS-NEW YORK*, 68(3), 201-206.
40. Sveinsson SJ, Peter Holbrook W. Oral mucosal adhesive ointment containing liposomal corticosteroid. *Intl J Pharm* 1993; 95: 105-9. [\[CrossRef\]](#)
41. Al-Na'mah ZM, Carson R, Thanoon IA. Dexamucobase: a novel treatment for oral aphthous ulceration. *Quintessence Int*. 2009;40:399-404
42. Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992; 126: 185-8. [\[CrossRef\]](#)
43. Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2011; 17: 755-70. [\[CrossRef\]](#)
44. Liu J, Zeng X, Chen Q, Cai Y, Chen F, Wang Y, et al. An evaluation on the efficacy and safety of amlexanox oral adhesive tablets in the treatment of recurrent minor aphthous ulceration in a Chinese cohort: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, unparallel multicenter Clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 475-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267-79. [\[CrossRef\]](#)
46. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 529-32. [\[CrossRef\]](#)
47. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-5. [\[CrossRef\]](#)
48. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G: Double-masked trial of cyclosporine versus colchicine and longterm open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989; 1: 1093-6. [\[CrossRef\]](#)
49. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Köster I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology* 2014; 54: 121-33. [\[CrossRef\]](#)