

# Rekürren Aftöz Ülserler

## Recurrent Aphthous Ulcers

Fadlullah Aksoy, Yavuz Selim Yıldırım

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, İstanbul

### ÖZET

Rekürren aftöz ülser (RAU) yaygın görülen ve etiolojisi kesin olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Aftöz ülserler sıklıkla rekürren ve periyodik olarak oluşur, klinik olarak belirgin morbiditeye neden olur. Olası mekanizma çoğunlukla otoimmün veya hipersensitivite reaksiyonudur. Aftöz ülser bazen sistemik bir hastalığın belirtisi olabilir, bu yüzden doğru tanı ve uygun tedavi önem taşımaktadır. Tanı çoğunlukla klinik muayene ile sınırlanmaktadır. RAU tedavisi çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Tedavi genellikle predispozan faktörlerin kaldırılması, topikal ve/veya kombine rejimlerin uygulanması yoluyla. Topikal kortikosteroidler ve diğer tedaviler çoğunlukla ülserasyonun şiddetini azaltır, rekürrensi engellemez.

**ANAHTAR KELİMELER:** Rekürren aftöz ülser, aftöz stomatit, aft, oral ülser

### SUMMARY

Recurrent aphthous ulcer (RAU) is a most common condition with the exact etiology unclear. These often are recurrent and periodic lesions that cause clinically significant morbidity. An autoimmune or hypersensitivity mechanism is widely considered possible. Sometimes aphthous ulcers can be the sign of systemic diseases, so it is essential to establish a correct diagnosis to determine suitable therapy. Diagnosis is on clinical grounds alone, and must be differentiated from other causes of recurrent ulceration. Treatment of RAS should include elimination of predisposing factors if present, topical and/or combination regimens. Commonly management remains unsatisfactory, as topical corticosteroids and most other treatments only reduce the severity of the ulceration, but do not stop recurrence.

**KEY WORDS:** Recurrent aphthous ulcer, aphthous stomatitis, apthae, oral ulcer

### Giriş

Aftöz sözcüğü, Yunancada "yanıcı" anlamına gelir ve ilk defa Hipokrat tarafından (MÖ 460-370) ağız mukozasının ağrılı lezyonlarını tanımlamak için kullanılmıştır. Rekürren aftöz ülser (RAU) en sık rastlanan oral mukozal hastalıktır ve genel popülasyonun %20'sini etkiler. "Aftöz stomatit" ve "Aftöz ülser" terimlerinin her ikisi de aynı anlamı taşır ve ikisi de kullanılabilir. Ancak son zamanlarda daha fazla kullanılan terim "Aftöz ülser"dir.

Sosyoekonomik seviyesi yüksek olanlarda ve bayanlarda sık olarak görülmekle beraber, stres altında olanlarda da

nadir değildir.<sup>1</sup> Başlangıcı çoğunlukla çocukluk dönemine rastlar. Yaşla beraber ülserlerin şiddeti azalmaya meyillidir. Genellikle oral mukozada etrafı eritemli halka ile çevrili, zemini beyaz renkte membranla kaplı 1 cm'den küçük yüzeysel ağrılı ülserasyon şeklinde görülür. Çoğunlukla bir iki haftada iyileşir, ancak çapı arttıkça iyileşme zamanı uzar. Bu ülserler hastada konuşma, yeme ve yutkunma zorluğu yaparak yaşam kalitesini önemli derecede etkiler.<sup>2</sup>

Bu yazıda, toplumda çok sayıda kişiyi etkilemesi ve birçok hastalık ile ilişkili olması nedeniyle önemli bir yere sahip olduğunu düşündüğümüz aftöz ülserlerin etiyojik ve immünojenetik özelliklerini ve güncel tedavi metotlarını literatür bilgileri ışığında hatırlatmayı amaçladık.

### Sınıflama

Aftöz ülserler morfolojik özelliklerine göre; minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç ayrı gruba ayrılır. Bu üç grup lezyon aynı anda görülebileceği gibi,

#### Yazışma Adresi:

Dr. Fadlullah Aksoy  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği  
34096 Fatih, İstanbul  
Tel: (0212) 529 44 00/1320  
Faks: (0212) 529 44 81  
E-posta: aksoyfad@hotmail.com

çoğunlukla ayrı olarak görülür. Rekürren minör aftlar tüm aftöz stomatitlerin %80-85'ini oluşturur. Sayıları çoğunlukla 1-5 arasında değişir, çapları 10 mm'den küçük ve sıklıkla 4-6 mm'dir. Genellikle yuvarlak şekillidir ve en çok dudak mukozasında görülür. Ağız tabanı ve dilin ön ve yan taraflarını da tutabilir, fakat çoğunlukla ağız ön bölümünde görülür. Aftın prodromal döneminde aft çıkacak bölgede yangı hissedilir ve 1-2 gün içinde yüzey epitelinin kaybı ile beraber ülser gelişir ve ağrı başlar. Bir-iki hafta içinde kendiliğinden iyileşmektedir. İyileşme skar oluşmadan gerçekleşir ve 3-4 hafta çoğunlukla aftsız dönem yaşanır ve tekrar oluşan bu aftlar rekürren olarak adlandırılır. İyileşme esnasında yüzeyinde beyaz bir membran, etrafında kırmızı ve hafifçe kabarık bir halka oluşur. Aftlar aslında vaskülit lezyonlarının bir çeşidini andırmaktadır.<sup>3</sup> Majör aftöz stomatit tüm aftöz stomatitlerin %10-15'ini oluşturur. İlk kez Sutton tarafından "Periadenitis Mucoza Necrotica Rekürrens" (PMNR) olarak tariflenmiştir.<sup>4</sup> İlk atak genellikle puberteden sonra ortaya çıkar. Genel olarak majör aftlar minör aftlardan daha şiddetli ve daha uzun süreli seyredir. Bu süre bazen aylarla ifade edilir ve bu nedenle malignite ile karıştırılabilir. Genellikle bu ülserler 1 cm üzerinde, çoğunlukla ovoid etrafı ülser tabanına göre kabarık, ağrılı ve düzensiz lezyonlardır. İyileşme esnasında skar dokusu bırakırlar.<sup>4</sup> Tüm oral kavite etkilenebilir. Aftların varlığında yemek yeme ve yutma esnasında ciddi şekilde ağrı olduğundan, hastalarda kilo kaybına ve konuşma problemlerine yol açarak hayat kalitesini etkiler. Herpetiform aftlar tüm aftların yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Farklı özellikleri ile majör ve minör aftlardan ayrılır. Gruplar halinde ve çok sayıda 1-3 mm çapında intraoral lezyonlardır. Nonkeratinize oral mukozanın her yerinde görülebilir, ancak çoğunlukla dil yan yüzlerinde ve ağız tabanında ortaya çıkar. Aftların etrafında kırmızı renkli halka yoktur. Aftlar birleşerek daha büyük bir aft oluşturabilir ve iyileşme esnasında

skar dokusu meydana gelebilir.<sup>5</sup> Herpes simpleks enfeksiyonları ile karışabilmektedir. Bu 3 grubun özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.<sup>5</sup>

### Epidemiyoloji

Genel popülasyonun %20'sinin hayatlarının herhangi bir döneminde RAU'dan etkilendiği tahmin edilmektedir. RAU çocukluk döneminin en sık görülen oral ülser formudur. Genellikle yüksek sosyoekonomik seviyeye sahip olanlarda daha yaygın ve klinik olarak daha şiddetlidir. RAU'nun kümülatif prevalansı %5-60 arasında değişir. İrk, yaş ve cinsiyet prevalansı etkilememektedir; Bedouin, Araplarda ve Batı ülkelerinde daha fazla görülür ve ikinci dekada pik yapar.<sup>6</sup>

### İmmünopatogenez

RAU, klinik özellikleri iyi bilinmekle beraber etiyojisi kesin olarak bilinemediğinden idiyopatik olarak kabul edilmektedir. RAU tek başına bir hastalık bulgusu olmamasına rağmen farklı etiyojije sahip yaygın bir klinik antitedir.<sup>7</sup>

RAU'nun başlangıcında immün mekanizmalar temel rol oynamaktadır. Bazı RAU hastalarında genetik predispozisyon ve aile hikâyesi mevcuttur. Bu hastalarda HLA tip A2, A11, B12 ve DR2 görülme sıklığı artmıştır.<sup>8</sup> Ailesel homozigotluğun göstergesi olarak interlökin-1 (IL-1  $\beta$ 51), IL-6-174 güçlü bir şekilde RAU ile ilişkilidir. IL-1  $\beta$  ve IL-6 genotipi arasındaki ilişki RAU'nun genetik temelini olduğunun kanıtıdır.<sup>9</sup> HLA tip 1 ve tip 2 antijenleri ülserasyonun erken döneminde bazal epitelyal hücrelerde, perilezyonel hücre-

lerde ve tüm epitel tabakalarında bulunur.<sup>10</sup> RAU'nun patogeneğinde hücrel ve humoral immün sistem rol oynamaktadır. Her biri hücrel immün cevabın bir parçası ve proenflamatuar olan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4 ve IL-5'in aft bölgesinde arttığı, dolaşımında da IL-6'nın arttığı gösterilmiştir.<sup>11</sup>

T hücre cevabı Th1 ve Th2 olmak üzere 2 farklı şekilde tanımlanmıştır. Bunlardan Th1 hücrel immün yanıt ve TNF, IL-2, IFN üretimi ile karakterize olurken, Th2 cevabı humoral immün yanıt, alerji ve hücrel immün yanıtın baskılanmasından sorumludur. Th1 veya Th2 reaksiyonları çevredeki sitokinlerle direkt bağlantılıdır ve IL-12'nin Th1'i IL-10'un ise Th2'yi başlattığı bilinmektedir.<sup>12</sup> IL-10 yara iyileşmesi sürecinde genellikle epitelyal prosesi uyarmakla görevlidir, dolayısıyla IL-10 düzeyindeki azalmalar RAU hastalarında iyileşmenin uzamasından sorumlu olabilmektedirler. Enflamatuar prosenin başlamasını sağlayan majör mediatör TNF- $\alpha$ 'dır. Endojen TNF- $\alpha$  sentezini engelleyen RAU ilaçlarından talidomid ve pentoksifilin bu mekanizma yoluyla tedavide kullanılmaktadır. RAU hastalarında lezyon bölgesindeki dokuda IL-2, IFN- $\gamma$  ve mRNA yüksek bulunurken, aynı grup hastalarda normal dokudaki IL-10 ve mRNA'da azalmalar gösterilmiştir. RAU lezyonlarında IFN- $\gamma$  travmatik ülserlere oranla daha fazla bulunmuştur. Ek olarak uyarılmamış periferik damar lökositleri RAU hastalarında kontrol hastalarına göre daha fazla TNF- $\gamma$  üretmektedir.<sup>13</sup> RAU hastalarında kan dolaşımında immün kompleks

**Tablo 1: RAU'nun klinik formlarının özellikleri**

Klinik özellik	Minör RAU	Majör RAU	Herpetiform RAU
Başlama yaşı	10-20	<20	20-30
Ülser sayısı	1-5	1-3	5-20
Ülser boyutu (mm)	<10	>10	1-3
Skar dokusu ile iyileşme	Hayır	Evet	Hayır (lezyonlarda birleşme olmazsa)
Lokalizasyon	Non-keratinize mukoza özellikle labiyal-bukkal dilin sırt ve yanları	Keratinize ve non-keratinize mukoza özellikle yumuşak damak	Non-keratinize mukoza, özellikle ağız tabanı ve dilin alt yüzü

gözlenmemiştir, ancak lezyonel biyopsi spesmenlerinde immün kompleks birikimleri saptanmıştır. Lökositoklastik vaskülit veya immün kompleks vaskülitinde olduğu gibi stratum spinosumda nonspesifik birikimler saptanmıştır.<sup>14</sup> RAU'da antiepitelyal antikor düzeyinin arttığını ve bulguların RAS'ın aslında bir vaskülit desteklediğini bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>15</sup> Sonuç olarak, tekrarlayıcı aftöz ülserlerde immünopatogenez henüz tam olarak anlaşılmasa da immün regülasyonunun genel bir dengesizliğinin söz konusu olduğuna inanılmaktadır.

### Etiyopatogenez

**Ailesel yatkınlık:** RAU'nun görülme insidansının, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> RAU hastalarının %40'tan fazlasının en az birden fazla akrabasında da RAU olduğu bildirilmektedir. Aile öyküsü olan hastaların etkilenmeleri farklı oranlarda olduğundan, genetik geçişin poligenik modda olduğu bildirilmektedir.<sup>17</sup>

**Mukozal travmalar:** Travma ile oluşturulan ülserlerle spontan ülserler arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, travma ile indüklenen aftlar daha küçük ve daha çabuk iyileşmektedir. Yaşla birlikte diş protezleri ile sürekli hafif travmalara maruz kalarak keratinizasyonun artması aftöz lezyonların sıklığını artırabilir. Oral mukozanın çiğneme, diş fırçalama veya dental işlemler sırasında travmatize edilmesi de RAU gelişmesi-

ne neden olabilmektedir.<sup>18</sup> Genetik olarak anormal sitokin döngüsüne maruz kalan kişilerin oral mukozadaki hafif travmalara cevap olarak aft geliştirdiği öne sürülmüştür.<sup>19</sup>

**Sigara:** RAU ile sigara arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamış, ancak çalışmalarda sigara içen grup ile sigara içmeyen gruplar karşılaştırıldığında RAU hastalarında daha az oranda sigara alışkanlığı saptanmış ve sigaranın daha çok malign oral prosesler ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.<sup>20</sup> Sigarayla 6 hafta süre ile bırakan RAU hastalarında RAU gelişiminin arttığı bildirilmiştir.<sup>21</sup> Sigara içmeyen kişileri, RAU için predispozisyon olarak kabul eden çalışmalar da mevcuttur.<sup>22</sup>

**Mikrobiyolojik etkenler:** RAU'nun herpes ailesinden bir virüsün latent enfeksiyonu olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Hastaların üçte birinde herpes simpleks virüs (HSV) antikor titresini yüksek olmasına karşın, ne yayma ne de biyopsilerde viral antijene rastlanmıştır.<sup>4</sup> Herpes simpleks, varisella zoster, adenovirüs, sitomegalo virüs gibi çeşitli virüslerle yapılan çalışmalarda, kesin bir ilişki gösterilememiştir.<sup>4</sup> RAU lezyonlarından şimdiye kadar hiçbir virüs henüz izole edilememiştir, ancak akut lezyonlarda ölçülen yüksek CD8 ve düşük CD4 seviyeleri kısmen viral etiyolojiyi düşündürmektedir.<sup>23</sup> *Streptococcus sanguis* (L formu) ve *Streptococcus mitis*'in oral mukozadaki keratinositlere direkt antijenik uyarı oluşturması ve ortak

antijene sahip olmaları (Mikrobiyal 65 kDa ile insan 60 kDa heat shock protein-hsp) nedeniyle otoimmün bir reaksiyon gelişmesi, etiyolojide bu ajanların da yeri olabileceğini düşündürmektedir.<sup>24</sup> Dental plak ve tükürükte saptandığından, *Helicobacter pylori*'nin de, RAU etiyolojisinde muhtemel bir ajan olabileceği ileri sürülmüş ve bu konuda çalışma yapılmıştır.<sup>25</sup> Ancak diğer çalışmalar *H. pylori* ile RAU arasında bir ilişkiyi desteklememiştir.<sup>26</sup> Aftöz ülseratif lezyonların antibakteriyel veya antiviral tedaviye cevap vermemesi, immün modülatuar veya anti-enflamatuar tedavinin etkili olması nedeni ile RAU'nun enfeksiyöz bir oluşumdan çok, non-enfeksiyöz enflamatuar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

**İlaçlarla ilişkili etkenler:** Sistemik ve lokal olarak kullanılan bazı ilaçlar RAU benzeri lezyonlara neden olurlar. Bunlar arasında en bilinen ajanlardan bazıları; bir antihipertansif olan kaptopril, romatolojik hastalıklarda kullanılan penisilamin, altın tuzları ve metotreksat olarak sayılabilir.<sup>27</sup> Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan potasyum kanal blokleri nikorandilin oral aftlara neden olduğu farklı çalışmalarda saptanmıştır.<sup>28</sup> Bunların dışında fenobarbital, piroksikam, sodyum hipoklorid gibi ajanlar da RAU lezyonlarına neden olmaktadır.<sup>29</sup>

**Gıda hipersensitivitesi:** Bazı çalışmalarda özellikle inek sütü,<sup>30</sup> gluten,<sup>31</sup> çikolata, fındık,<sup>32</sup> peynir<sup>33</sup> gibi gıdalar ile temas sonrasında aftöz ülserlerin gelişebileceği bildirilmiştir. Ailesel atopi semptomlarının prevalansı ile RAU arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş ve buna dayanarak RAU'nun atopik heredite temelinde olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>34</sup>

Yukarıda belirtilen nedenler dışında maligniteler, stres, hormonal faktörler, atopi ve hipersensitiviteler etiyolojide rol oynamaktadır.

**Klinik özellikler:** RAU genellikle yaşamın ikinci 10 yılında başlar. Ül-

**Tablo 2:** RAU ile HSV'nin klinik bulgularının karşılaştırılması

Lezyon	Çap	Sayı	Süre	Mukoza tipi
<b>RAU</b>				
Minör	< 1 cm	1-5	7- 14 gün	Non-keratinize
Majör	< 1 cm	> 10	7- 14 gün	Non-keratinize
Herpetiform	> 1 cm	1-10	Haftalar-aylar	Non-keratinize
HIV ilişkili	> 1 cm	1-5	Haftalar-aylar	Non-keratinize
<b>HSV</b>				
Primer	Değişken	Değişken	7-14 gün	Keratinize Non-keratinize
Rekürren (sağlıklı insanlarda)	< 1 cm	1-5	7-14 gün	Keratinize, Dudaklar
Rekürren immün yetmezlikli hastalar	Değişken	Değişken	7-21 gün (tedavi ile)	Keratinize Non-keratinize

serlerden 2-48 saat önce ülser yerinde yanma meydana gelir. Kırk sekiz ile 72 saat içinde oluşan küçük beyaz papüller ülser olup 2-3 gün içinde yavaş yavaş büyürler. RAU'ların minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç guruba ayrılır.<sup>35</sup> Minör ülserler aftöz ülserlerin %80'ini oluşturmaktadır. Ülserler ağız içinin birçok yerinde ve non-keratinize alanlarda görülür, genellikle yuvarlak şekillidir. Etrafı hiperemik eritemle çevrili ve zemini gri eritematöz lezyonlardır. Ağrılıdır; hastaya huzursuzluk ve acı verirler ve buna bağlı olarak yeme ve yutma güçlüğü, kilo kaybı ve işgücü kaybına neden olabilirler<sup>36</sup> (Tablo 3). Majör ülserler olguların %10'unu oluşturur. Yuvarlak, ovaloid ve düzensiz şekillidirler. Kenarları tümsek ve kabarıktır. Malign ülserlerden biyopsi ile ayırt etmek gerekebilir. Çok ağrılıdır, iyileşme esnasında skatris bırakır ve iyileşme süresi değişkendir. Herpetiform ülserler olguların %10'unu oluşturmaktadır. Herpes lezyonlarına benzer tarzda minör ya da majör olabilirler, gri tabanlı zemine sahiptirler ve ağız mukozasının her bölgesinde ortaya çıkabilirler. Bu üç klinik form arasındaki özellikler Tablo 1'de ayrıntılı ve ayırt edici noktaları ile belirtilmiştir. Oral ülserlerin herpes lezyonları ile olan ayırt edici noktaları Tablo 2'de belirtilmektedir.

#### RAU ile Birlikte Görülen Hastalıklar

**Behçet hastalığı:** Behçet hastalığı (BH), ilk kez 1937 yılında bir Türk dermatologu olan Dr. Hulusi Behçet

tarafından oral ve genital ülserlerle birlikte hipopiyonlu üveitten oluşan üç semptomlu bir kompleks olarak tanımlanmıştır.<sup>37</sup> Her ne kadar orijinalde rekürren oral ve genital aftlar ve iridosiklitten oluşan klinik triad olarak tanımlanmış ise de günümüzde birçok organı etkileyen küçük damarların yaygın vaskülitisi olarak bilinmektedir. Etiyoloji bilinmiyor ise de, günümüzde genetik temelli otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilir.<sup>38</sup> Ağrılı ve yineleyici özellikteki oral ülserler, hastalığın en önemli semptomlarındandır. Hastalar tek ya da çok sayıda oral ülserle sahiptir ve bu lezyonlar genellikle birkaç hafta içinde iyileşip günler ya da aylar içinde tekrarlama özelliği gösterir. Klinik olarak Behçet hastalığı RAU ile benzer olmakla birlikte, daha sık tekrarlama ve yaygın seyretme eğilimi gösterir.<sup>39</sup> Artmış sayıda oral ülser (aynı anda 6 ve daha fazla), lezyon çaplarının birbirinden farklı olması (herpetiform ülserlerden majör ülserlere kadar değişen spektrum), lezyon çevresinde belirgin eritemli halka ve yumuşak damak ve orofarenks tutulumunun, Behçet hastalarının oral ülserinin RAU'dan ayırımında önemli kriterler olduğu ileri sürülmüştür.<sup>40</sup> Bang ve arkadaşları, 25 RAU'lu 67 olguyu prospektif olarak izlemiş ve bu hastalardan 35'inde (%52.2) ortalama 7.7 yıl sonra BH belirtilerinin geliştiğini gözlemişlerdir.<sup>41</sup>

**Gastrointestinal hastalıklar:** Crohn veya ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarında yaklaşık %9 oranında aftöz lezyonlar görülmek-

tedir ve bunlar genellikle intestinal semptomlardan daha önce ortaya çıkmaktadır.<sup>42</sup> Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati) ile RAU arasındaki ilişki üzerine birçok çalışma yapılmış ve RAU tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inde daha sonra çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir.<sup>43</sup> Çölyak hastalığı bulunan tüm RAU hastalarında glutensiz diyetle tüm hastalarda oral aftlar kaybolmaktadır. Ancak glutensiz diyet ile yapılan tedavide RAU hastalarında başarılı bir sonuç alınmamış ve aftların emilim bozukluğundan kaynaklanan vitamin eksikliği nedeniyle oluştuğu ileri sürülmüştür.<sup>33</sup>

**Reiter's sendromu:** Bu Hastalığın klasik triadı artrit, konjunktivit ve üretrit olmakla beraber, hastaların yaklaşık %10'unda oral aftlar görülebilmektedir.<sup>44</sup>

**Marshall sendromu; peryodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis; PFAPA):** İlk olarak Marshall tarafından tanımlanan bu hastalık, çocukluk çağında görülen ve çok uzun süreli ateş periyotları ile 4 haftadan daha az süren remisyon dönemlerinden oluşan klinik tablodur. Hastaların yaklaşık %70'inde minör aftlar mevcuttur.<sup>45</sup> Etiyolojisi henüz bilinmeyen bu hastalıkta ataklarda nötropeni görülmektedir. Tedavide tonsillektomi veya simetidin uygulanmakta olup zamanla kaybolması dolayısı ile tedavi gerekmediğini belirten yazarlar da mevcuttur.<sup>46</sup>

**MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) sendromu:** Nadir görülen bu hastalıkta etiyopatogenez BH ile aynı olup ek olarak klinik bulgular arasında tekrarlayan polikondrit ve artrit vardır.<sup>47</sup>

**Hematik eksiklikler:** Yapılan çalışmalar serumdaki bazı mineral ve vitamin eksiklikleri ile RAU arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Bunlar arasında demir, ferritin, folik asit, çinko, B1 vitamini (tiyamin), B2 vitamini (riboflavin), B6 vitamini (pidoksin), B12 vitamini, kalsiyum

**Tablo 3:** RAU minörün anlaşılması için bazı kriterler

RAU aile hikâyesi	RAU'da pozitif aile hikâyesi var
Başlangıç yaşı	İlk RAU atağı genellikle 40 yaş öncesi
Ülser yeri	Non-keratinize oral mukoza
Lezyon süresi	Her bir ülser birkaç gün ile 2 hafta arası
Rekürrens paterni	İrregüler
Histolojik muayene	Nonspesifik enflamasyon
Presipite eden faktörler	Stres, lokal travma, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve gıdalar, hormonal değişiklikler
Hematik eksiklik varlığı	Ferritin, folik asit, çinko, demir ve B vit. için araştırmak gerekir
Sigara ile negatif ilişki	Sigara içmeyen veya sigara bırakma sonrası RAU gelişen hastalar
Kortikosteroidlere cevabı	Lokal veya sistemik steroid tedavisine yanıt var

ve C vitamini yer alır.<sup>48</sup> RAU hastalarının %30'una yakın bir kısmında en az bir hematinik eksiklik olduğu bildirilmiştir.<sup>49</sup> Bununla birlikte değişik ülkelerde yapılan araştırmalar demir, folik asit ve B12 vitamini eksikliğinin RAU hastalarında kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla görüldüğünü bildirmektedir.<sup>50</sup> Yara iyileşmesi ve epitel integrasyonuna yardımcı olması nedeni ile çinkonun etkili olabileceği ileri sürülmüş, RAU hastalarına çinko replasmanının etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>51</sup>

**Tedavi:** RAU'nun zaman içinde kendiliğinden şiddetinin azalması veya iyileşme göstermesi nedeniyle tedavisi gereksiz gibi görünse de bu sürecin çok uzun olması, hayat kalitesini etkilemesi ve işgücü kaybına yol açması nedeniyle tedavi gerekmektedir. Tedavide genellikle semptomatik ilaçlarla aftların ağrısı ve süresi azaltılmaya çalışılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. RAU'nun tedavisinde atılacak ilk adım, gerekli tetkik ve incelemelerden sonra eğer varsa predispozan faktörün ortadan kaldırılmasıdır. Sistemik bir hastalığın varlığında gerekli uygun tedaviler yapılmalı, nutrisyonel eksiklik varsa replase edilmeli, diş protezi kullananlarda protez değiştirilmeli, ilaç ile ilişkili olan oral aftlarda mümkün ise sorumlu ilaç değiştirilmelidir.<sup>52</sup> Bütün bu önlemlere rağmen RAU devam edebilir. RAU tedavisinde birçok ilaç denenmiş olmakla birlikte, yapılan çalışmalar genellikle randomize çift kör çalış-

malardan yoksundur. Aftların şiddet, tip ve sıklığa göre tedavi edilmeleri hem tedaviye cevap, hem de hasta memnuniyeti açısından önem arz eder. Tedavi seçenekleri her hastaya göre bireyselleştirilmelidir.<sup>53</sup> Tedavi seçeneklerini uygulama yöntemine göre sistemik, topikal, fiziksel ve immün modülatör olarak uygulamak mümkündür (Tablo 4).

**Sistemik tedavi:** Sistemik tedavi majör aftlarda, aftlar arası remisyon süresinin çok kısa olduğu hastalarda kullanılabilir. Bu amaçla en fazla kolşisin, steroidler, talidomid, pentoksifilin, levamisol, dapson gibi immün modülatörler kullanılabilir. Ancak yan etki oranları yüksek olup, tedaviye uyum az olması nedeniyle etkin olarak kullanılmamaktadır.

**Fiziksel tedavi metotları:** Aftöz ülser oluşmasını engellemek veya oluşmuş olan ülserin ağrısını azaltmak için yemek yerken konuşmama, sert yiyeceklerden sakınmak, diş protezlerini ve diş fırçalamayı uygun şekilde yapmak gibi basit yöntemlerin yanında, aftöz ülserin cerrahi olarak eksizyonu, ülserlerin gümüş nitrat ile koterizasyonu ağrıyı azaltmada etkili olabilir.<sup>4</sup>

**Topikal tedavi:** Topikal tedavide gargara, sprej, jel, pomad ve pastil formlarındaki preparatlar kullanılabilir. Gargara için en fazla bilinen ajanlardan olan klorheksidine glukonat, benzidamin hidroklorid, betadin, karbeneksolon disodyum gibi antimikrobiyaller yaygın olarak

kullanılabilir.<sup>54</sup> Topikal tetrasiklinlerden klortetrasiklin, aureomisin ve tetrasiklinin aftöz ülser ağrısını ve rekürrensi azalttığı belirtilmektedir.<sup>55</sup> Topikal kortikosteroidlerden jel, pomad, krem ve gargara formları birçok hastada esas tedaviyi oluşturmakta ve sistemik yan etkilerin az olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.<sup>56</sup>

**Diğer topikal ilaçlar:** İmmünmodülatuar etkisi olan ilaçlardan topikal kullanımları olan azelastin, alfa-2-IFN, siklosporin, 5-aminosalisilik asit ve prostaglandin E2 topikal olarak kullanılabilir.<sup>57</sup> Bir lökotrien ve histamin antagonisti olan amleksonoksun RAU tedavisinde, prodromal dönemdeki RAU semptomlarını azaltarak önlediği, oluşmuş olan ülserlerin şiddetini belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir.<sup>58</sup>

**Kortikosteroidler:** Majör ülserlerde iyileşme sürecini hızlandırabileceğinden sistemik olarak uygulanabilir. Ancak sistemik kullanımda yan etki riski fazla olduğundan kâr-zarar oranı düşünülerek uygulanmalıdır.

**Pentoksifilin:** Pentoksifilinin yan etkileri azdır ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir (1200-2200 mg/gün). RAU tedavisinde etkili olduğu, inatçı olgularda, nüks ve remisyonla güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir.<sup>59,60</sup>

**Talidomid:** Talidomid, anti-enflamatuar etkisini nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engelleyerek TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2 ve  $\beta$ 1 ve  $\beta$ 2 integrin mad-

Tablo 4: RAU tedavisinde kullanılan ilaçlar

Antibiyotikler	Gargaralar	Topikal kortikosteroidler	Diğerleri	İmmün modülatörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>Topikal tetrasiklinler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klorheksidin glukonat</li> <li>Benzidamin hidroklorid</li> <li>Betadin</li> <li>Karbeneksolon disodyum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrokortizon hemisüksinat</li> <li>Triamsinolon asetonid</li> <li>Flusisonid</li> <li>Betametazon valerat</li> <li>Betametazon-17-benzoat</li> <li>Flumetazon pivolat</li> <li>Beklometazon dipropionat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sükralfat</li> <li>Sistemik çinko sülfat</li> <li>Etretinat</li> <li>Monoamino-oksidad inhibitörleri</li> <li>Sodyum kromoglikat</li> <li>Etanersept</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kolşisin</li> <li>Levamisol</li> <li>Amleksonoks</li> <li>Sulodeksid</li> <li>Gamaglobülinler</li> <li>Azotioprin</li> <li>Dapson</li> <li>Talidomid</li> <li>Pentoksifilin</li> <li>Prednizolon</li> <li>Azelastin</li> <li>Alfa-2-interferon</li> <li>Siklosporin</li> <li>5-Aminosalisilik asit</li> </ul>

delerini antagonize ederek gösterir. RAU'nun kontrolünü sağlamada en etkin ilaç olmasına karşın kadınlarda yüksek teratojenik etkisi ve uyku hali, ağız kuruluğu, baş ağrısı gibi etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır.<sup>61</sup>

**Kolşisin:** Gut ve sistemik lupus eritematozus tedavisinde kullanılan, RAU tedavisinde kullanımını sınırlayan nedenler arasında gastrointestinal yan etkilerinin fazla olması, B12 vitamini emilimini engellemesi nedeniyle de aftöz ülser gelişimine neden olduğundan kullanımı sınırlı kalmaktadır.<sup>62</sup>

**Diğer ilaçlar:** Levamisol ve dapson RAU tedavisinde kullanılmakta; ancak etkisinin az olması, yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır.<sup>63</sup> Sükralfat, sistemik çinkosülfat, etretinat, monoamino-oksidad inhibitörleri, sodyum kromoglikat, etanersept, sulodeksidin gibi ilaçlar kullanılabilir.

## SONUÇ

Rekürren aftöz ülser günümüzde halen etiyojisi kesin olarak bilinmeyen ve farklı birçok hastalıkla birlikte sıkça görülebilen önemli bir klinik tablo olmaya devam etmektedir. Etiyojisinde birçok faktörün rol oynadığı bilinen aftöz ülserlerin tedavisinde halen ön planda topikal steroidler yer almaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 728-32.
2. Köybası S, Parlak AH. Tekrarlayıcı aftöz stomatit. *T Klin J Med Sci* 2006; 26: 319-29.
3. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.
4. Field EA, Allan RB. Oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949-62.
5. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.
6. Embil JA, Stephens RE, Mauriel R. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *CMAJ* 1975; 113: 630-7.
7. Coli P, Jontell M, Hakeberg M. The effect of a dentifrice in the prevention of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Health Prev Dent* 2004; 2: 133-41.
8. Volkov I, Rudoy I, Abu-Rabia U, et al. Case report: recurrent aphthous stomatitis responds to vitamin B12 treatment. *Can Fam Physician* 2005; 51: 844-5.
9. Jurge S, Kuffer R, Scully C, et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Disease* 2006; 12: 1-21.
10. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 728-32.
11. Healy CM, Thornhill MH. Induction of adhesion molecule expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 5-11.
12. Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets: Doubt no more. *Immunol Today* 1991; 12: 256-7.
13. Sun A, Wang JT, Chia JS, et al. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 111-6.
14. Ben Slama L. Aphthae and aphthosis. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104: 295-7.
15. Healy CM, Carvalho D, Pearson JD, et al. Raised antiendothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in recurrent oral ulceration; modulation of AECA binding by TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ . *Clin Exp Immunol* 1996; 106: 523-8.
16. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980; 49: 409-12.
17. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, et al. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 455-8.
18. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-70.
19. Buno JJ, Huff JC, Weston WL, et al. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 827-31.
20. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, et al. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008; 14(4): 356-66.
21. Marakoğlu K, Sezer RE, Toker HC, et al. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Investig* 2007; 11(2): 149-53.
22. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27(4): 229-32.
23. Pedersen A. Are recurrent oral aphthous ulcers of viral etiology. *Med Hypotheses* 1991; 36: 206-10.
24. Lehner T, Lavery E, Smith R, et al. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, Streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 1434-41.
25. Karaca S, Seyhan M, Senol M, et al. The effect of gastric Helicobacter pylori eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2008; 47(6): 615-7.
26. Birek C, Grandhi R, McNeill K, et al. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 197-203.
27. Lam PP. Severe stomatitis caused by penicillamine. *Br Dent J* 1980; 149: 180-1.
28. Shotts RH, Scully C, Avery CM, et al. Nicorandil-induced severe oral ulceration: A newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 706-7.
29. Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulceration. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 75-7.
30. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, et al. Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral disease. *J Clin Pathol* 1973; 26: 371-4.
31. O'Farrelly C, O'Mahony C, Graema-Cook F, et al. Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 476-8.
32. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1982; 54: 388-95.
33. Hay KD, Reade PC. The use of elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984; 57: 504-7.
34. Veller-Formasa C, Bezze G, Rosin S, et al. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 469-70.
35. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nor F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-7.
36. Natah SS, Konttinen YT, Enattah SN, et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-34.
37. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
38. Alpsoy E. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Türkderm* 2003; 37: 92-9.
39. Alpsoy E, Er H, Durusoy C, et al. The use of sucralofate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*

- 1999; 135: 529-32.
40. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992; 31(11): 767-70.
41. Bang D, Yoon KH, Chong HO, et al. Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38: 428-36.
42. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 737-40.
43. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, et al. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21: 223-6.
44. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003; 71: 198-200.
45. Kawashima L, Marshall GS, Edwards KM, et al. Syndrome of pediatrics fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6.
46. Padeh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.
47. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6.
48. Piskin S, Sayan C, Durukan N, et al. Serum iron, ferritin, folic acid and Vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 66-7.
49. Tekin NS, Aydemir S, Sezer T ve ark. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda hematolojik değişiklikler. *T Klin J Dermatol* 2007; 17: 150-4.
50. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, et al. Recurrent aphthous ulceration: Vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 389-91.
51. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, et al. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J* 2003; 22(1): 21-9.
52. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 41-50.
53. Siegel MA. Strategies for management of commonly encountered oral mucosal disorders. *J Can Dent Assoc* 1999; 27: 210-27.
54. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.
55. Edres MA, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997; 182: 144-6.
56. Pimlott SJ, Walker DM. A controlled clinical trial of the efficacy of topically applied fluocinonide in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1983; 154: 174-7.
57. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, et al. A clinical trial of azelastine in recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 123-9.
58. Murray B, McGuinness N, Biagioni P, et al. A comparative study of the efficacy of Aphtheal in the management of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 413-9.
59. Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, et al. Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 564-7.
60. Tekeş D, Tekeş K, Koç K ve ark. Rekürren aftöz stomatitli hastalarda pentoksifilin tedavisinin etkinliği. *T Klin J Dermatol* 1999; 9: 61-4.
61. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-7.
62. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, et al. Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving chicine. *N Engl J Med* 1968; 279: 845-50.
63. Sun A, Chiang CP, Chiou PS, et al. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 172-7.