

## TEKRARLAYAN AFTÖZ ÜLSERASYONLAR VE TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

### RECURRENT APHTHOUS ULCERATIONS AND CURRENT APPROACHES IN ITS TREATMENT

Yrd. Doç. Dr Feyza OTAN ÖZDEN\*

Yrd. Doç. Dr Bora ÖZDEN\*\*

Yrd. Doç. Dr Umut TUNGA\*\*\*

#### ÖZET

Tekrarlayan aftöz ülserler (TAÜ) en sık rastlanılan ağız mukozası hastalıklarından biridir ve toplumun yaklaşık %25'ini etkilemektedir. Tipik olarak tekrarlayan, sığ ve eritematöz bir hale ile çevrili, oldukça ağrılı ülserler ile karakterizedir. Lokal ve sistemik koşullar ile genetik, immünolojik ve mikrobiyal faktörler olası etiyolojik faktörler arasında gösterilmiş olmakla beraber, kesin bir etiyolojik faktörden söz edilememektedir. TAÜ tedavisi amacıyla çeşitli immün modülatörler, topikal ve sistemik steroidler, topikal analjezikler, topikal antibiyotikler ve çeşitli kaplayıcı ajanların başarılı bir şekilde uygulandığı gösterilmiş olmasına rağmen tekrarları önlemek mümkün olmamıştır. Bu makalede tekrarlayan aftöz ülserlerin etiyolojisi, klinik görünümü, ayırd edici özellikleri ve tedavi seçenekleri ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Aftöz ülserler, etiyoloji, klinik görünüm, tedavi

#### SUMMARY

Recurrent aphthous ulcer (RAU) is one of the most common oral mucosal diseases and it affects approximately %25 of the society. It is characterized with recurrent painful, round-shaped ulcers surrounded with erythematous halo. Local and systemic conditions together with genetic, immunologic and microbiological factors were shown to be possible etiological factors but there is no consensus for its etiology. Although several immunomodulators, topical and systemic steroid drugs, topical analgesics and antibiotics have shown to be effective for the treatment of RAU, it is not possible to eliminate the recurrence. In this article; etiology, clinical appearance, differential diagnosis and treatment methods are reviewed.

**Key Words:** Aphthous ulcers, etiology, clinical appearance, treatment

#### GİRİŞ

Ağız mukozası hastalıklarının en sık rastlanılan şekli olan tekrarlayan aftöz ülserasyonlar (TAÜ, tekrarlayan aftöz ülserler, tekrarlayan aftöz stomatit) günümüzde etiyolojisi halen çözülmemiş hastalıklar arasındadır. "Aft" terimi, Hipokrat'tan (M.Ö. 460-370) bu yana bilinmektedir.<sup>1</sup> Hastalığın klinik görünümü, tipik olarak tekrarlayan, sınırları belirgin, sığ ve eritematöz bir hale ile çevrili oldukça ağrılı, hastalara ızdırap veren ülserler ile karakterizedir.<sup>1</sup>

TAÜ toplumun %10-%25'ini etkileyen en sık rastlanılan ülseratif hastalıktır.<sup>2</sup> Bazı araştırmacılar belirli toplumlarda prevalansın %50'ye kadar çıkabileceğini iddia etmektedir.<sup>3</sup> TAÜ, hastalarda tipik olarak 10-30 yaşları arasında ortaya çıkmakta ve yaşam boyunca değişik aralıklarla tekrarlamaktadır.<sup>1,3,4</sup> Günümüzde bu derece sık olarak görülmesine rağmen etiyolojisi halen çözülmemiş ve tedavisinin ise sadece semptomatik olduğu bilinen TAÜ'ler, farklı tanı ve tedavi yöntemleri ile halen bir problem olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir.<sup>5</sup>

#### Tekrarlayan Aftöz Ülserlerin Etiyolojisi

TAÜ'lerin etiyolojisi hakkında günümüze kadar birçok araştırma yapılmış olmasına rağmen kesin bir etiyolojik faktörden söz etmek mümkün değildir. Günümüzde idiyopatik olarak veya birçok tetikleyici faktörün sonucu olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Lokal ve sistemik koşullar ile genetik, immünolojik ve mikrobiyal faktörlerin hepsi tekrarlayan aftöz ülserasyonların patogeneğinde bir rol oynayabilmektedir.<sup>1</sup> (Tablo I)

**Tablo I.** TAÜ etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen faktörler

Predispozan Faktörler	Çevresel Faktörler
Kalıtım	
Yaş ve Cinsiyet	
Diyet Alışkanlıkları ve Gıda Hipersensitivitesi	
Hormonal Değişiklikler	Travma
İlaçlar	Stres
Hematitik Yetmezlikler	Tütün ve Tütün Ürünleri kullanımı
- B12 vitamin yetersizliği	
- Demir yetersizliği	
- Folat yetersizliği	
Enfeksiyöz Faktörler	
Bakteriyel Enfeksiyon	Viral Enfeksiyon
Streptokokkus mitis (S.mitis)	Herpes simpleks virüs (HSV)
Streptokokkus sanguis (S.sanguis)	Varicella zoster virüs (VZV)
Helikobakter pylori (H.pylori)	Sitomegalovirüs (CMV)
	İnsan herpes virüsü-6, -7 (HHV-6, HHV-8)
	İnsan papilloma virüsü (HPV)

\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD, SAMSUN.

\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, SAMSUN.

\*\*\* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi AD, SAMSUN.

Mukozal bariyer aftöz stomatitten korunmada önemli rol oynar. Bu nedenle aftöz stomatitler genellikle keratinize olmayan mukozada yerleşim göstermektedir. Travma; sert gıdalarla, diş fırçalama veya dental aygıtlarla olabildiği gibi dudak veya yanak ısırma ile de meydana gelebilir. Travmanın mukozal bariyeri lokal olarak ortadan kaldırarak bölgeden bakteri ve allerjen girişine izin vererek aftöz stomatitlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayabildiği düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Tütün ürünleri kullanımının ağız mukozasında keratinizasyon artışına neden olduğu belirtilmektedir. Bu sonuç tartışmalı olmakla birlikte aftların ortaya çıkış sıklığında azalmaya sebebiyet verdiği rapor edilmiştir.<sup>6, 7</sup>

Emosyonel stres TAÜ ataklarının ortaya çıkışını tetikleyen diğer bir faktör olarak düşünülmüştür. Ülser insidansının özellikle sınav dönemindeki öğrencilerde arttığı belirtilmiştir.<sup>6</sup>

Literatürde menstrual siklus, hamilelik ve menapoz dönemlerinde değişen hormonal duruma bağlı olarak aftöz lezyonların ortaya çıktığını belirten çalışmalar olmasına rağmen bunun için yeterli kanıt yoktur.<sup>8</sup>

Demir ve vitamin B yetmezlikleri başta olmak üzere, hematinik yetmezlikler TAÜ'yü tetikleyen faktörler olarak düşünülmesine rağmen bunun için bilimsel kanıtlar yetersiz olmuştur<sup>9,10</sup> ve tetikleyici olmalarından ziyade, yetmezliklerin enfektif bir olaya sekonder gelişen beslenme yetersizliğini yansıttığı düşünülmektedir.<sup>11</sup> Ancak tüm aftöz ülserasyonlu hastalarda vitamin B12 yetmezliğinin olabileceği akılda tutulmalıdır.<sup>12</sup>

TAÜ'den muzdarip hastaların ülserleri ile gıda hipersensitivitesi arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir.<sup>13-19</sup> Belli başlı bazı gıdaların aftöz ülserasyonlara neden olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen nedensel bir ilişki henüz belirlenmemiştir.<sup>10</sup> Sıklıkla tad verici bir ajan olarak kullanılan sinnalaldehit'in ülserasyonu arttırdığı ve tartar kontrollü macunlarda ki varlığının ağızda allerjik reaksiyonlara neden olduğu gözlenmiştir.<sup>20</sup> TAÜ'lerde gluteinin allerjen olarak rolü çeşitli çalışmalarla desteklenmiş ve gluteinsiz diyetin ülserleri önlediği belirtilmiştir.<sup>15, 21</sup>

TAÜ etiolojisinde genetik bazı bağların olabileceği, pozitif aile hikayesi olan hastaların yüksek oranda daha erken hastalık başlangıcına sahip oldukları ileri sürülmüştür.<sup>22</sup> Literatürde genetik geçiş ile ilgili mevcut birçok çalışma olmasına rağmen böyle bir

geçişin varlığı henüz kesin olarak ortaya konulamamıştır.<sup>10,23</sup>

Aftlar önceleri dispeptik ülserler olarak bilinmekteydi fakat nadiren gastrointestinal hastalıklarla ilişkilidir. Genellikle ilişkinin malabsorpsiyona sekonder olarak gelişen vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür.<sup>2</sup> Aftöz benzeri ülserler Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve diğer ince bağırsak değişiklikleri olan hastalarda saptanmıştır.<sup>21, 24-26</sup>

Birçok çalışma hücrel immünitinin değişik faktörlerinin olayda yer alabildiğini göstermiştir. TAÜ hastalarında lenfosit alt gruplarında değişiklik rapor eden çalışmalar mevcuttur.<sup>27-32</sup>

Bakteriyel enfeksiyon geçmişte uzun bir dönem TAÜ'lerin ortaya çıkmasında bir etken olarak düşünülmüştür. Ancak, TAÜ etiolojisinin bakteriyel bir kaynak olduğunu iddia eden çalışmalar çelişkilidir.<sup>33-35</sup> Araştırmalar özellikle *Streptococcus mitis* (*S.mitis*) ve *Streptococcus sanguis* (*S.sanguis*) üzerinde yoğunlaşmıştır.<sup>5,36,37</sup> Günümüz çalışmalarında, TAÜ'lü hastalarda streptokoklara yönelik serum antikor seviyelerinde herhangi bir artış gözlenmemesi ve bakterilere karşı lenfosit transformasyon artışının olmaması<sup>37,38</sup> bu bakterilerin TAÜ ile direkt bir ilişkisinin bulunmadığını ortaya koymaktadır.<sup>22,27</sup>

Etiyolojik faktör olarak üzerinde çalışılan bir diğer bakteri de *Helicobacter pylori* (*H.pylori*)'dir. *Helicobacter pylori*'nin (HP) gastrointestinal ülserlerin gelişimindeki yeri bilinmesine rağmen, tekrarlayan aftöz ülserler ile ilişkisi tartışmalıdır.<sup>35, 39,40</sup>

Literatürde TAÜ'lerin etiolojisinde birçok viral faktörün rol oynadığı düşünülmüştür.<sup>41</sup> Viral antijenik bir stimulusun çoğu hastada mukozanın immün aracılıklı sitotoksik yıkımında primer tetikleyici faktör olduğu belirtilmiştir.<sup>6</sup> TAÜ'lü bireyler üzerinde yapılan birçok çalışmada bu hastalarda özellikle serum anti-herpes simpleks virüs (anti-HSV), anti-varicella zoster virüs (anti-VZV) ve anti-human sitomegalovirüs (anti-HCMV) antikor seviyelerinin belirgin olarak yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>42-45</sup> TAÜ ve viral bir etioloji arasında kesin bir ilişki belirlemek için ileri kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Tekrarlayan Aftöz Ülserlerin Klinik Görünümü**

Tekrarlayan ülserasyonun boyut, sayı, iyileşme, ağızda kalma süresi ve yerleşim yerine göre farklılık gösteren 3 farklı klinik tipi vardır:

- Minör Aftöz Ülserler
- Major Aftöz Ülserler
- Herpetiform Ülserler (Lehner, 1969)

Her ülser tipi kendine özgü klinik seyir takip etmektedir. (Tablo II)

**Tablo II. Tekrarlayan aftöz ülserlerin sınıflaması**

Tip	Başlama Yaşı	Boyut (mm)	Sayı	Yerleşim	Sıklık(%)	Skar	İyileşme
MiAU	10-19	<10	1-5	Ön bölge	80	Yok	1-2 hafta
MjAU	10-19	≥10	1-10	Ön>arka	10	Var	Haftalar/Aylar
HU	20-29	1-2	>10	Her ikisi	10	Yok	1-2 hafta

### 1- Minör Aftöz Ülserler

TAÜ'lerin %80-90'ını oluşturmaktadır.<sup>1,3,4</sup> Lezyonlar yanma, kaşıntı veya batma gibi prodromal semptomlarla ve eritematöz bir makül gelişimi ile başlar. Makül, sarımsı-beyaz kaldırılabilen fibrinopürülan membran ile kaplı ve eritematöz bir sınırla çevrili ülserasyona dönüşür.<sup>6</sup> Minör aftöz ülserler (MiAU) 1 cm'den küçük ve genellikle 1 ve 3 arası olmak üzere sayıca 10'dan azdır. Sığ yapısından dolayı bu ülserler skar bırakmadan 7-10 gün içerisinde iyileşir.<sup>1,3,4</sup> Bu ülserler genellikle keratinize olmayan ağız mukozasında ortaya çıkmaktadır.<sup>10</sup> (Şekil I)



**Şekil I. Dil ucunda minor aftöz ülserasyonlar**

### 2- Major Aftöz Ülserler

Genellikle 1 cm'den büyük ve derin ülserlerdir. Major aftöz ülserler (MaAU) derinliğinden ötürü daha ağırdır, daha yavaş iyileşir (6 haftaya kadar ağızda kalabilir) ve genellikle skar bırakır. Sayıca genellikle minör aftöz ülserlerde olduğu gibi 10'dan azdır.

Herhangi bir bölge etkilenebilir fakat en çok etkilenen bölgeler genellikle labial mukoza, yumuşak damak ve tonsiler bölgedir.<sup>1,3,4</sup> (Şekil II)



**Şekil II. Alt dudakta major aftöz ülserasyon**

### 3- Herpetiform Ülserler

Boyutu ve çok sayıda olması nedeni ile primer herpes simpleks virüs enfeksiyonuna benzerlik gösterir ve bu nedenle herpetiform olarak isimlendirilmiştir.<sup>6</sup> Fakat herpetiform ülserler (HÜ), HSV kaynaklı ülserlerden farklıdır. Bu tip TAÜ'de sitolojik sürüntüler HSV için negatiftir.<sup>10</sup> HÜ en fazla sayıda ve en sık tekrarlara sahip lezyonlardır. Genelde ülserler minör tipte ülserler gibi sığ ülserlerdir fakat sayıca 10-100 arasında olabilir. Ülserasyonlar mukozanın herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir ve skar bırakmadan 7-10 gün arasında iyileşir.<sup>6</sup>

#### Histopatolojik Görünüm

Histopatolojik inceleme sadece nonspesifik görünümler sergiler ve hiçbir mikrobiyolojik veya viral kültür tanı koymaya yardımcı değildir. Aftöz ülser gelişiminde üç faz mevcuttur. *Ülseratif Öncesi fazda* yapılan mikroskopik incelemeler, epitelde mononükleer hücre (lenfosit) infiltratını takiben lamina propria'da çoğunlukla lenfositik infiltrat ile buna eşlik eden suprabazal epitelyal hücre dejenerasyonu olduğunu göstermektedir.<sup>47,48</sup> *Ülseratif faz* ortaya çıktıkça dokuların artan infiltrasyonu söz konusudur. Epitelde geniş ödemle birlikte mononükleer hücre infiltratı ve ülseri kaplayan fibrinöz bir membran ile epitelin dejenerasyonu ilerlemiştir. *İyileşme fazında*, epitelin rejenerasyonu söz konusudur.<sup>49</sup>

#### Ayırıcı Tanı

Tekrarlayan aftlı bir hasta değerlendirileceği zaman pek çok durumun aftlarla eşlik edebileceği gözönünde

bulundurulmalıdır (Tablo III). TAÜ'nün tedavisinden önce diğer hastalıklardan ayırımı dikkatli yapılmalı ve TAÜ, ülserasyonlarla ilişkili diğer hastalıklardan ayırtedilebilmelidir.

**Tablo III. Aftöz ülserlerin ayırd edici tanısı**

Tanı	Farklı Özellikler
<i>Enfeksiyon</i>	
<i>Viral</i>	
Herpes Virüs	Veziküler lezyonlar, Tzank boyaması pozitif
Sitomegalovirüs	İmmün sistemi baskılanmış hasta, biyopsi pozitif
Varisella zoster virüs	Karakteristik deri lezyonları
Koksaki virus	Genelde çocuklarda, El/Ayak/Kalça lezyonları
<i>Treponemal</i>	
Sifiliz	RPR/FTA testi* pozitif, farklı deri lezyonları
<i>Fungal</i>	
Cryptosporidium	İmmün sistemi baskılanmış hasta, kroniklik, biyopsi ve kültür pozitif
Mucormycosis	
Histoplasma	
<i>Otoimmün</i>	
Behçet Sendromu	Genital ülserler, üveit, retinit
Reiter Sendromu	Artrit, Üveit, Konjunktivit, HLA B27
Enflamatuvar bağırsak hastalığı	Tekrarlayan kanamalı veya müköz diyare, GI**ülserler
Lupus Eritematozus	Kelebek tarzı döküntü, ANA***-pozitif
Büllöz Pemfigoid	Diffüz deri tutulumu
Pemfigus Vulgaris	Diffüz deri tutulumu
<i>Hematolojik</i>	
Siklik Nötropeni	Periyodik ateş, nötropeni
<i>Neoplazm</i>	
Yassı epitel hücreli karsinoma	Kroniklik, Baş-boyun adenopatisi, biyopsi pozitif

\*RPR/FTA: rapid plasma reagin/fluorescein treponema antibody test;

\*\*GI:gastrointestinal;

\*\*\*ANA: antinuclear antibody.

\*McBride'den <sup>63</sup>

TAÜ sıklıkla bazı intraoral görünümündeki benzerliklerinden ötürü HSV lezyonları ile karıştırılmaktadır. HSV lezyonları ile TAÜ arasındaki benzerlik ve farklılıklar iyi tanımlanmıştır. TAÜ birçok bölgede ortaya çıkabilir. HSV lezyonları ise tek bir lokalizasyonda kümeleşmeye eğilimlidir ve ilk ortaya çıkışında tüm ağız mukozasını etkileyebilmektedir. HSV lezyonları genellikle altındaki periosta yapışık mukozada (örneğin; dişeti, sert damak) ortaya çıkar. TAÜ çoğunlukla ağız tabanı, dil, yumuşak damak, labial veya bukkal mukoza gibi keratinize olmayan mukoza yerleşimlidir.<sup>3</sup> HSV lezyonları daha ülser olan bir kümeleşme veya veziküllerle başlar; TAÜ genellikle veziküllerle başlamaz. Klinik teşhiste şüpheye düşüldüğünde HSV lezyonları Tzanck sürüntü, antijen saptama, seroloji, kültür veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi laboratuvar teknikleri ile ayırtedilebilir.<sup>48</sup>

Ağız ülserleri ile en sık ilişkisi olduğu bildirilen hastalıkların başında Behçet sendromu, Crohn hastalığı ve ülseratif görünümüleri sergileyen mukokutanöz hastalıklar (örneğin, eritema multiforme, liken planus, sikatrissiyal pemfigoid, ve pemfigus vulgaris) gelmektedir.<sup>3</sup>

Aftlar aynı zamanda Behçet Sendromu'nun (BS) en önemli bulgusudur ve teşhisinde olması gereken kriterlerden biridir. BS otoimmün olduğu düşünülen bir multisistem hastalığıdır ve mukokutanöz, artritik, nörolojik, oküler tip olmak üzere 4 farklı klinik tipi vardır. Bunlara ilave olarak gastrointestinal, vasküler, pulmoner, renal, muskuler ve hematolojik anomaliler olabilmektedir.<sup>7</sup> 1990 yılında ağız ülserlerine ilaveten genital ülserler, göz lezyonları (uveit, hipopiyon, iridosiklit) ve deri lezyonlarından ikisinin varlığı BS'nin teşhisinde kriter olarak kabul edilmiştir.<sup>50</sup>

Crohn hastalığı ve sistemik lupus eritematoz tekrarlayan ülserasyonlar gösterebilir, fakat bu hastalıklar ekstraoral görünlere de sahiptir.<sup>3</sup>

Eritema multiforme ağız kavitesinde bir ülser olarak değil kırmızı bir plak ile başlayabilir. Klinik seyirinde önce tipik bir bül oluşmakta, bu bül açıldıktan sonra sekonder enfekte olmakta ve ülserasyon gelişmektedir. Neredeyse tüm eritema multiforme vakaları deride de tipik lezyonlara sahiptir.<sup>10</sup>

Ülsere yassı epitel hücreli karsinoma'nın genellikle aftöz ülserlerden ayırımı kolaydır. Derin ülserdir ve enflamatuvar olmayan sert yuvarlak bir sınırı vardır. Genellikle gelişiminin son safhalarına kadar ağrısızdır ve hassasiyet yoktur. Ayrıca malignite ve granüloamatöz enflamasyon, santral ülserleşme ve yıkımdan önce mevcuttur. Mukozal bir ülserin altında kemik destrüksiyonu ciddi bir durumdur. Bu durum aftın bir görünümü değildir ve daha çok maligniteyi göstermektedir.<sup>51</sup>

Aftöz benzeri ülserlere sahip olabilen başka sistemik koşullar da mevcut olabilmektedir. Gıda yetmezlikleri, siklik nötropeni, HIV enfeksiyonu, MAGIC (enflame kıkırdaklı ağız ve genital ülserler) sendromu, FAPA (periyodik ateş, aftöz ülserler, farenjit, ve servikal adenit) sendromu, ilaç reaksiyonları benzer ülserasyonlar sergileyebilmektedir.<sup>47</sup>

Siklik nötropenili hastaların %75-100'ünde aftöz-benzeri ülserler gelişebilmektedir.<sup>7</sup>

### Tekrarlayan Aftöz Ülserlerin Tedavisi

Tekrarlayan aftöz ülserlerin tedavisinde birçok yöntem denenmiştir. Tedavi genel olarak sırasıyla ülser ağrısının kontrolü, ülser iyileşmesini hızlandırma ve tekrarları önlemeyi hedeflemektedir.<sup>10</sup> Son yıllarda geliştirilen ortak görüş, lokal travmatik etkenlerden korunmak, lokal immün cevabı baskılayarak ağrıyı ve ülserasyon süresini azaltmak ve sekonder enfeksiyonu önlemektir.<sup>64</sup>

TAÜ'nün gerçek nedenine yönelik ortak bir kanı olmadığı için tamamen etkin bir tedavi ve korunmayı sağlamak oldukça güçtür.

TAÜ tedavisinde ilk adım onun sistemik bir hastalığın ağız görünümü olup olmadığını anlamaktır. Hasta hikayesi ile göz, genital ve gastrointestinal yolda semptomlar araştırılmalı ve bir allerji hikayesi olup olmadığı öğrenilmelidir. Total kan sayımı ve vitamin B12, demir veya folat yetmezliği olup olmadığını kontrol etmek için kan testlerine başvurulmalıdır.<sup>7</sup> Bununla beraber çoğu TAÜ hastası sistemik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerdir. Bu hastalarda tedavi, lokal olarak aktif hastalığı kontrol etmek için ağrıyı azaltmak, fonksiyonu sağlamak ve tekrarların sıklığı ve şiddetini azaltmaktır.

TAÜ'lerin tedavisine yönelik olarak yapılan araştırmalar neticesinde, sistemik hastalık nedeni olanların dışında tedavi sadece palyatif (hafifletici) ve ampirik (alışılabilir)dir. Çeşitli immün modulatorler, topikal ve sistemik steroidler, topikal analjezikler, topikal antibiyotikler ve çeşitli kaplayıcı ajanlar TAÜ tedavisi amacıyla denenmiştir. (Tablo IV)

**Tablo IV. TAÜ tedavisi seçenekleri**

Topikal Anestezikler	İntralezyonel Uygulamalar
Lidokain	Triamsinolon
Topikal Kaplayıcılar	Sistemik Uygulamalar
Karboksimetil Selüloz Hidroksipropil selüloz Film Sükralfat	Prednizon Talidomid Levamisol Kolşisin Azathioprin
Ağız Gargaları	Topikal Kortikosteroidler
Klorheksidin Tetrasiklin Benzidamin Hidroklorid Karbenoksolon Sodyum	Deksametazon Hidrokortizon Klobetazol Fluosinonid Triamsinolon
Alternatif Tedaviler	
Ülserlerin Cerrahi olarak Uzaklaştırılması Asiklovir L-lizin monohidroklorid Gıda Eliminasyonu Stresten Uzaklaşma Interferon- $\alpha$ Lazer Çinko Sülfat Nikotin	

TAÜ'nün enfeksiyöz bir nedeni olabileceğine yönelik teoriyi takiben, klorheksidin ve tetrasiklin gargalar kullanılmıştır.<sup>51</sup> Klorheksidin glukonat TAÜ'nün semptomatik tedavisinde kullanılmakta ve ülserasyon nedeni ile ağız hijyeninin güçlüğü sağlandığı birçok hastada tedaviye yardımcı olmaktadır. Sekonder enfeksiyonu azaltmak suretiyle fayda sağlayabilmektedir ve sıklıkla topikal

kortikosteroidlerle kombine kullanılmaktadır. En önemli yan etkisinin uzun dönem kullanımına bağlı olarak dişlerin boyanması olduğu bilinmektedir.<sup>47</sup>

Topikal kortikosteroidler tedavinin temel dayanağıdır.<sup>51</sup> %0.1'lik triamsinolon asetonid ve triamsinolon içinde flusininonid jel uygulaması ülserlerin süresini kısaltmak ve ataklar arası süreyi artırmak için kullanılmıştır.<sup>23</sup> Hidroksipropil selüloz, mukozal yapışma özelliği olan topikal bir ilaçtır ve ülserasyonları travma ve irritasyondan koruyarak geçirmen olmayan bir bariyer görevi görmektedir.<sup>52</sup> Bu tür bir kaplama saatler süren bir rahatlama sağlamaktadır. Ancak ilk uygulandığında birkaç saniye şiddetli bir yanma hissi yaratabileceği konusunda hastaların uyarılması gerekmektedir.<sup>10</sup>

Siklosporin, lenfosit-aracılı antikor cevabını baskılamaktadır ve şiddetli TAÜ'ye sahip sekiz hastada sekiz haftalık topikal siklosporin ağız gargarası ile yapılan uygulamada faydalı olduğu gözlenmiştir.<sup>53</sup>

Talidomid, histamin-tetikli dolaşım immün-kompleks aracılı hasarı inhibe eden immünsupresif bir ilaçtır. Talidomid, aynı zamanda antienflamatuar etkileri olan bir TNF (tumor nekrotizan faktör) inhibitörüdür. TNF seviyelerini düşürerek normal mukozada immün sistem atağını azaltmaktadır. Diğer tedavi seçeneklerine cevap veremeyen şiddetli TAÜ'de başarı ile kullanıldığı ileri sürülmektedir.<sup>4</sup> Teratojenik etkilerinin yanı sıra, uyuşukluk, baş ağrısı, konstipasyon, polinöropati ve kserostomi gibi yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır.<sup>10,47</sup>

Kolşisin'in etki mekanizmasının, polimorfonükleer lökosit toplanmasının önlenmesi ve serumun nötrofil migrasyonunu artıran yeteneğini bloke etmek olduğu bildirilmiştir. Bu ilacın MaAÜ kontrolü için kullanılabileceği ancak yan etkileri arasında miyopati ve nöropati'nin yer aldığı belirtilmiştir.<sup>54</sup>

Antienflamatuar ve antiallerjik bir ilaç olan amleksanoks'un eritemde ve ülser boyutunda bir azalma sağladığı belirtilmiştir.<sup>55</sup>

Handfield-Jones ve ark.<sup>56</sup> dapsone'un TAÜ-benzeri lezyonları olan birkaç hastada lezyonları azalttığını iddia etmişlerdir.

Hüresel ve humoral immüniteyi artıran levamisol ve LongoVital (LV) gibi bağışıklık sistemini kuvvetlendirici ajanlar TAÜ'lü hastalarda faydalı olabilmektedir.<sup>57-59</sup> Ülserlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması etkisiz bulunmakla birlikte, son

yıllarda karbondioksit lazer tedavisinin etkili olabileceği iddia edilmiştir.<sup>60</sup>

TAÜ'nün herpesvirüs ailesinin bir veya birden fazla üyesinin reaktivasyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür<sup>41</sup> ve nonspesifik antiviral aktiviteleri olan birçok immünomodülatör ilaç TAÜ'lü hastalarda denenmiştir.<sup>61,62</sup>

Tedaviye başlamadan önce göz önüne alınması gereken en önemli kriter lezyonun şiddetidir. Minör lezyonlarda, ağız gargaraları, topikal krem, jel veya merhemler ile genellikle tedavide başarılı olunabilmektedir.<sup>47,53</sup> Ancak daha şiddetli vakalarda topikal uygulamalar yetersiz kalacak ve tekrarlama ile sonuçlanacaktır. Bu durumda sistemik kortikosteroidler, lezyon içi uygulanan kortikosteroid tedavisi veya talidomid gibi immunomodülatör ajanların uygulamasına geçmek gereklidir.<sup>4</sup>

Günümüzde halen birçok insanın yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkileyen TAÜ'lerin etiyojisinde muhtemelen birden fazla faktörün rol oynaması, tedavisini de güçleştirmektedir. Bu tür hastalarda bireysel yaklaşımlar ve tedavi yöntemleri başarı sağlayabilir. Etiyolojinin aydınlatılması amacıyla yapılacak çalışmaların sayıca artması, tedavi de kullanılacak olan ilaçların üzerinde daha geniş kapsamlı incelemeler yapılması bu rahatsızlığın giderilmesini mümkün kılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7.
2. Cawson RA, Odell EW. Diseases of the oral mucosa: Non-infective stomatitis. In: Cawson RA, Odell EW, 8<sup>th</sup> ed: *Cawson's Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine*. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 192-6.
3. Rodu B, Mattingly G. Oral mucosal ulcers: diagnosis and management. *J Am Dent Assoc* 1992; 123: 83-6.
4. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16(4): 278-83.
5. 5-Brody HA, Silverman S. Studies on recurrent oral aphthae. I. Clinical and laboratory comparisons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27(1): 27-34.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. Allergies and Immunologic Diseases. In: Neville B, Damm D, Allen C, Bouquot J,

2<sup>nd</sup> ed: *Oral and Maxillofacial Pathology*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1995.p. 236-9.

7. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13.
8. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80(3): 455-8.
9. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66(1): 41-4.
10. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.
11. Pedersen A. Recurrent aphthous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS* 1993; 37 (101): 1-37.
12. Weusten BL, Van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency *Neth J Med* 1998; 53(4): 172-5.
13. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. *J Clin Pathol* 1973; 26(5): 371-4.
14. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 283(6306): 1569-70.
15. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981; 26(8): 737-40.
16. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57(5): 504-507.
17. Wright A, Ryan FP, Willingham SE, Holt S, Page AC, Hindle MO, Franklin CD. Food allergy or intolerance in severe aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1986; 292(6530): 1237-8.
18. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(10): 473-5.
19. O'Farrelly C, O'Mahony C, Graeme-Cook F, Feighery C, McCartan BE, Weir DG. Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20(10): 476-8.
20. Lamey PJ, Lewis MA, Rees TD, Fowler C, Binnie WH, Forsyth A. Sensitivity reaction to the cinnamonaldehyde component of toothpaste. *Br Dent J* 1990; 168(3): 115-8.
21. Veloso FT, Saleiro JV. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987; 34(1): 36-7.

22. Porter SR, Scully C. Aphthous stomatitis-an overview of aetiopathogenesis and management. *Clin Exp Dermatol* 1991; 16(4): 235-243.
23. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1985; 159(11): 361-367.
24. Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(2): 234-45.
25. Maeda K, Okada M, Yao T, Sakurai T, Iida M., Fuchigami T, Yoshinaga K, Imamura K, Okada Y, Sakamoto K. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol*, 1994; 29(5): 577-82.
26. Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998; 8(4): 274-6.
27. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Hoover CI, Jacobsen PL, Shillitoe EJ, Armitage GC. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14(8): 592-602.
28. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60(2): 175-81.
29. Savage NW, Mahanonda R, Seymour GJ, Bryson GJ, Collins RJ. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1988; 17(6): 293-7.
30. Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Stenvang JP. T-lymphocyte subsets in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989; 18(1): 59-60.
31. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T-lymphocyte subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21(4): 176-8.
32. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69(2): 205-8.
33. Hoover CI, Olson JA, Greenspan JS. Humoral responses and cross-reactivity to viridans streptococci in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res* 1986; 65(8): 1101-4.
34. Riggio MP, Lennon A, Ghodrathnama F, Wray D.. Lack of association between streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(1): 26-32.
35. Riggio MP, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med* 2000; 29(10): 507-13.
36. Domingue GJ, Woody HB. Bacterial persistence and expression of disease. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(2): 320-344.
37. Lindemann RA, Riviere GR, Sapp JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected laboratory-maintained bacteria in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59(6): 585-9.
38. Francis TC, Oppenheim JJ. Impaired lymphocyte stimulation by some streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis and rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1970; 6(4): 573-86.
39. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(3): 129-32.
40. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiades S, Aggouridaki X, Farmakis K, Papanayotou P. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2005; 11(1): 22-6.
41. Pedersen A. Are recurrent oral aphthous ulcers of viral etiology? *MedHypotheses* 1991; 36(3): 206-210.
42. Tantivanich S, Vanadurongwan S, Tharavanij S. Herpes simplex virus in patients with aphthous ulcers in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1981; 12(4): 533-5.
43. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behcet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34(1): 39-43.
44. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(2): 64-8.
45. Pedersen A, Madsen HO, Vestergaard BF, Ryder LP. Varicella-zoster virus DNA in recurrent aphthous ulcers. *Scand J Dent Res* 1993; 101(5): 311-3.
46. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathology* 1969; 97(3): 481-494.
47. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Review. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(10): 949-962.
48. Weathers DR, Griffin JW. Intraoral ulcerations of recurrent herpes simplex and recurrent aphthae: two distinct clinical entities. *J Am Dent Assoc* 1970; 81(1): 81-88.
49. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Konttinen YT. Immunolocalisation of tumour necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000; 29(1): 19-25.

50. International Study Group For Behçet's disease Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
51. Burgess JA, Johnson BD, Sommers E. Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulceration. *Drugs* 1990; 39(1): 54-65.
52. Rodu B, Russell CM. Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65(6): 699-703.
53. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporin for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1259-64.
54. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak S, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 459-461.
55. Murray B, McGuinness N, Biagioni P, Hyland P, Lamey PJ. A comparative study of the efficacy of Aphtheal in the management of recurrent minor aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(7): 413-9.
56. Handfield-Jones S, Allen BR, Littlewood SM. Dapsone use with oral-genital ulcers. *Br J Dermatol* 1985; 113(4): 501.
57. Pedersen A, Klausen B, Hougen HP, Ryder L, Winther K. Immunomodulation by LongoVital in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(8): 376-80.
58. Pedersen A, Hougen HP, Klausen B, Winther K. LongoVital in the prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19(8): 371-5.
59. Sun A, Chiang CP, Chiou PS, Wang JT, Liu BY, Wu YC. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphthous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23(4): 172-7.
60. Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc* 1991; 122(6): 51-3.
61. 61-Wormster GP, Mack L, Lenox T, Hewlett D, Goldfarb J, Yarrish RL, Reitano M. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98(1): 14-7.
62. 62- Wright EF.. Clinical effectiveness of lysine in treating recurrent aphthous ulcers and herpes labialis. *Gen Dent* 1994; 42(1): 40-42.
63. 63- McBride DR. Management of Aphthous Ulcers. *Am FamPhysician* 2000; 62:149-154.
64. 64- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The, diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-207.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Feyza Otan Özden  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji AD, Samsun  
Tel : 0 362 3121919-3366  
Faks : 0 362 4576032  
E-posta : fotan@omu.edu.tr