

Tekrarlayıcı Aftöz Stomatit

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: MEDICAL EDUCATION

Dr. Serap KÖYBAŞI,^a Dr. Ali Haydar PARLAK^b

^aKulak Burun Boğaz AD, ^bDermatoloji AD, Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, BOLU

Özet

Tekrarlayıcı aftöz stomatit [Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS)], çok sık karşılaştığımız, nedeni henüz tam olarak ortaya konmamış ve sadece semptomatik tedavinin mümkün olabildiği bir hastalıktır. RAS, immünogenetik bir zemine sahiptir ve bir kısım hasta grubunda demir, folik asit, vitamin B12 gibi hematinitik eksiklikler, allerji veya bazı sistemik hastalıklar eşlik edebilmektedir. Tedavide, varsa predispozan faktörleri ortadan kaldırılmalı ve topikal kortikosteroidler ve/veya kombine tedaviler uygulanmalıdır. RAS'ın immünogenetik yapısı ve kalıcı tedavisi için araştırmalar halen devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rekküren aftöz stomatit, aftöz ülser

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:319-329

Abstract

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a very common condition with the exact etiology unclear. Symptomatic treatment is the only one available so far. RAS has an immunogenetic background and a group of RAS patients may have some accompanying diseases such as hematinitic deficiencies like iron, folate, and vitamin B12, allergy and some systemic diseases. Treatment of RAS should include elimination of predisposing factors if present, and topical corticosteroids and/or combination regimens. Studies continue about the immunogenesis and radical treatment of RAS.

Key Words: Stomatitis, aphthous, ulcer

Aft sözcüğü Yunanca'da yanıcı anlamında olup ilk olarak Hippocrates (MÖ 460-370) tarafından ağız mukozasının ağrılı ülseratif lezyonlarını tariflemek için kullanılmıştır.¹ RAS, en sık rastlanılan oral mukozal hastalıklardan biridir. Genellikle oral mukozada etrafı eritemli halka ile çevrili, zemini beyaz renkte membranla kaplı, 0.1-1 cm çapında, yüzeysel, ağrılı ülserasyon şeklinde görülür. Tipik olarak 1-2 hafta içinde iyileşmekle birlikte daha büyük ülserlerin iyileşmesi birkaç ayı bulabilir. En önemli özelliği yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisidir.^{2,3}

1. Epidemiyoloji

RAS çok sık karşılaşılan bir hastalıktır ve görülme sıklığı popülasyonlara göre değişmekle birlikte %2-%66 arasındadır.^{4,5} Oral mukozanın en sık görülen hastalığıdır.⁶ Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır, ancak erkeklerde daha fazla görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur.¹ Hastalık genellikle çocukluk veya adolesan dönemde başlar ve hayat boyu devam edebilir. Bazı hastalarda, ilerleyen yaşla birlikte aftların sıklığı ve süresi azalabilir.^{7,8} Hastaların %80'i 30 yaşından önce aftla tanışır, buna bağlı olarak ileri yaşlarda ilk kez görülen aftların olası diğer hastalıkların bir belirtisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar genellikle başka şikayeti olmayan sağlıklı kişilerdir ve aftlar nedeniyle konuşurken ve yemek yerken ağrının olması ve tükürük salgısının artması nedeniyle yaşam kalitesi etkilenebilmektedir. Sosyoekonomik seviyesi yüksek kesimlerde RAS, nedeni bilinmemesine rağmen, daha fazla görülmektedir. Benzer yemek yeme alışkanlıkları, gele-

Geliş Tarihi/Received: 04.01.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 05.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Serap KÖYBAŞI
Abant İzzet Baysal Üniversitesi,
İzzet Baysal Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, 14280, BOLU
serapkoybasi@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

nekler ve gıda çeşitleri RAS'ın bazı gruplarda daha fazla görülmesini açıklayabilmektedir.^{3,9}

2. Klinik Özellikler

RAS'ın tanımlanmış, minör, majör ve herpetiform olmak üzere 3 klinik formu vardır.^{2,3,9,10}

2.1. Minör aftlar

İlk olarak 1898 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından tariflendiğinden Mikulicz aftları olarak da bilinmektedir. Tekrarlayıcı minör aftlar, tüm aftöz stomatitlerin %75-80'ini oluşturur (Şekil 1).⁸ Sayıları 1-5 arasında değişebilen minör aftların herbirinin çapı 1 cm'den küçük (sıklıkla 4-5 mm) ve genellikle ovaldir (Tablo 1). Minör aftlar, en çok dudak mukozası olmak üzere, yanak, ağız tabanı, dilin ön ve yanları olmak üzere oral kavitenin non-keratinize mukozasında görülür.¹¹ Oral kavitenin daha çok ön kısmı tutulur, tonsiller bölge ve farenks yerleşimi ise çok nadirdir. Prodromal dönemde, daha sonra aft gelişecek yerde bir yangı hissedilir, 1-2 gün sonra yüzey epitelinin kaybı ve ülserin gelişmesiyle ağrı başlar ve 3-4 gün sürer, 7-14 gün içinde de iyileşir. Bir çeşit vaskülit olan ülseratif lezyonlar sıg olup, gri-beyaz ince bir fibrinöz membranla kaplıdır.



Şekil 1. Labial mukozaya yerleşmiş, 4-5 mm çapında etrafı eritematöz bir halka ile çevrili üzerinde gri-beyaz membran bulunan bir minör aft izlenmektedir.

Ülserin çevresinde yüzeysel bir vaskülit ve lamina propria içine ekstrasvaze olan eritrositlerden kaynaklanan kırmızı bir halka bulunur ve ülser tabanından hafifçe kabarıktır. İyileşme aşamasında daha beyaz ve kalın fibrinöz bir membran oluşur ve epitelizasyon tamamlanarak skar dokusu oluşmadan aftöz ülser iyileşir.^{3,12} Ülser iyileşmesini takiben, süresi değişkenlik göstermekle birlikte, çoğunlukla 3-4 haftayı bulan aftsız bir dönem yaşanır.

2.2. Majör aftlar

İlk kez 1911 yılında Sutton tarafından "Periadenitis Mucosa Necrotica Recurrens (PMNR)" şeklinde tariflendiğinden Sutton hastalığı olarak da bilinir.¹³ Tüm aftların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. İlk atak genellikle puberteden sonra görülmektedir.⁸ Majör aftlar, minör aftlardan çok daha şiddetli seyredir. Ovoid veya yuvarlak olabilirler, çapları 1 cm'yi geçen oldukça ağrılı ve etrafı ülser tabanına göre kabarıktır ve düzensiz aftlardır (Şekil 2, Tablo 1). İyileşme süresi ayları bulabildiğinden malinite şüphesini uyandırabilmektedir.¹¹ Majör RAS'ta ülserasyonlar yumuşak damak ve tonsiller bölgeyi de içerecek şekilde tüm oral kaviteyi tutabilmektedir. İyileşme, skar dokusu bırakarak tamamlanmaktadır.¹⁰ Minör RAS'tan farklı olarak ataklar bir siklusu izlemez ve genellikle başlangıç zamanı tahmin edilemez.¹¹ Ülserin uzun sürmesi ve şiddetli ağrısı yemek yeme ve yutma gibi fonksiyonları etkileyerek kilo kaybına ve konuşmada zorlanmaya neden olabilmekte ve hayat kalitesini ciddi şekilde düşürebilmektedir.

2.3. Herpetiform aftlar

Tüm aftların %5-10'unu teşkil eden herpetiform aftlar, farklı özellikleri ile majör ve minör aftöz stomatitlerden ayrılırlar. Gruplar halinde, çok sayıda (5-100), 1-3 mm çapında yuvarlak veya ovoid, intraoral herpes simpleks lezyonlarına benzeyen aftlardır. Çok küçük olmalarına karşın çok ağrılıdır. Minör aftlar gibi 10-14 gün sürerler, bu süre nadiren 1 aya kadar çıkabilir.^{2,8} Non-keratinize oral mukozanın her yerinde tutulum olabilir, ancak en çok dil lateral bölgesi ve ağız tabanında oluşurlar. Gri renkteki herpetiform aftların etrafında kırmızı halka yoktur. Bu aftlar bazen birleşerek daha büyük bir

Tablo 1. RAS'ın klinik formlarının özellikleri.

Klinik özellik	Minör RAS	Majör RAS	Herpetiform RAS
Başlama yaşı	10-20	<20	20-30
Ülser sayısı	1-5	1-3	5-20 bazen100
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

ülseratif lezyon yapabilirler ve bu durumda skar formasyonu ile iyileşirler (Tablo 1).^{3,10}

3. Etiyopatogenez

RAS etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış, ancak çeşitli predispozan faktörlerin varlığı kabul edilmiştir. İmmün sistemin de etkilenmesi göz önüne alındığında hastalığın multifaktöriyel olduğu görülmüştür. Başlıca faktörler şunlardır:

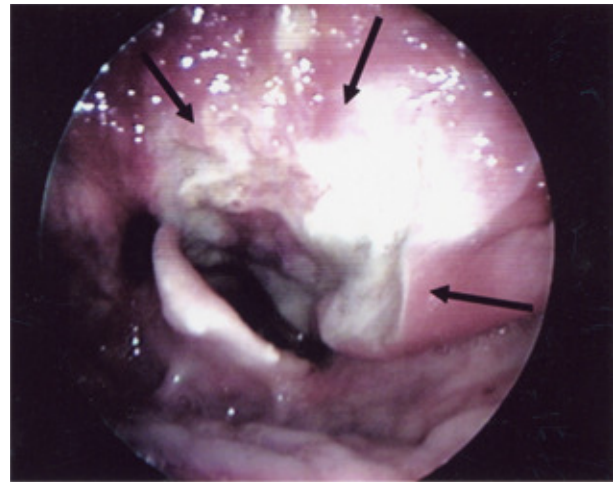
3.1. Ailesel yatkınlık

İlk olarak 1965 yılında Ship tarafından bazı ailelerin RAS'a bir yatkınlığı olduğu öne sürülmüştür.² Çocuklardaki prevalansının ebeveynlerden birisi veya ikisinde hastalık olup olmasına göre değiştiği görülmüş, RAS'ın görülme insidansının tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁴ Buna ilaveten tekrarlayıcı aftöz ülserleri olan hastaların %40'ından fazlasının birinci dereceden en az bir akrabaları olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Aile öyküsü olan kişilerin etkilenmesi farklı oranlarda olduğundan genetik geçişin poligenik modda olduğu düşünülmektedir.^{2,3}

3.2. İmmünolojik faktörler

Çok sayıda immünolojik ve histopatolojik çalışma T-hücreli immünitenin RAS etiyojisinde önemli yer tuttuğunu göstermiştir.^{16,17} İmmün sistemi baskılanmış ve CD4+ seviyesi düşük olan hastalarda majör aft görülme olasılığı yüksek bulunmuştur. Ayrıca hücreli immünitesi bozuk olan HIV+ hastalarda RAS'ın en şiddetli hali ile seyretmesi de bunu desteklemektedir.¹⁸

Oral mukozadaki anormal sitokin döngüsünün fokal bölgelere karşı hücreli immünite cevabının alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir.¹⁹



Şekil 2. Hipofarenkste 2 aydır devam eden, irregüler konturlu, çapı 2 cm'yi bulan ve üzerinde gri-beyaz membran olan bir majör aft görülmektedir.

Histolojik olarak aftlardaki ilk değişiklik epitel dejenerasyonu ve intraepitelial vezikül oluşumdur.²⁰ Bu dönemde ilk önce CD4+ T hücreleri görülürken ülseratif dönemde CD8+ artışı daha belirgindir. Bölgedeki komşu keratinositler "Human Leukocyte Antigen DR (HLA DR+)" ve "Intercellular Cell Adhesion Molecule (ICAM+)" olurken lokal damarlardan E-Selectin ve "Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM)" salınımı olmaktadır. Bunların ise "interleukin (IL)"-1 IL-6, "Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)", "interferon- γ (IFN- γ)" proinflatuar sitokinlerin artmasına neden olduğu ileri sürülmüştür.^{21,22}

Her biri hücreli immün cevabın bir parçası ve proinflatuar olan TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4 ve IL-5'in aft bölgesinde arttığı, dolaşımda da IL-6'nın arttığı ortaya konmuştur.^{19,22,23} T hücre cevabı Th 1 ve Th 2 olmak üzere 2 farklı şekilde tanımlanır.

lanmıştır. Bunlardan Th 1 hücresele immün yanıt ve TNF, IL-2, IFN üretimi ile karakterize olurken, Th 2 cevabı humoral immün yanıt, allerji ve hücresele immün yanıtın baskılanması ile karakterizedir.²⁴ Th 1 veya Th 2 reaksiyonları çevredeki sitokinlerle direkt bağlantılıdır ve IL-12'nin Th 1'i IL-10'un ise Th 2'yi başlattığına inanılmaktadır.²⁵ TNF- α , inflamasyonu endotelial hücre adezyonu ve nötrofil kemotaksisi üzerindeki etkisi ile indükler.²³ RAS'ta Th 1 cevabı baskın olduğundan buradaki T hücreleri muhtemelen yüksek IL-12 veya düşük IL-10 seviyeleri ile indüklenmektedir. Buno ve ark. RAS hastalarının oral mukozal hücrelerinde kontrollere oranla daha az IL-10 seviyesi saptamışlardır. Buradaki IL-10'un defektif olduğunu, mukozal travmaya bağlı gelişen inflamatuvar cevabın baskılanması yerine, normal mukozaya karşı lokal hücresele immün reaksiyon başlatıldığını ileri sürmüşlerdir.¹⁹ Ancak spesifik IL-10 ve IL-12 gen polimorfizmi ile RAS yatkınlığı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir.²⁶ Ayrıca, sitokin seviyelerinde değişikliğe neden olan IL-1 β ve IL-6'nın genetik geçişindeki polimorfizminin RAS riskini arttırdığını göstermişlerdir.²⁷

Bunlardan farklı olarak Healy ve ark. da RAS'ta antiepiteliyal antikor düzeyinin arttığını ve bulguların RAS'ın aslında bir vaskülit olduğunu desteklediğini bildirmişlerdir.²⁸

RAS hastalarındaki artmış atopi oranı, yüksek Ig E ve gıda hipersensitiviteleri de bu hastalığın zemininde immünolojik faktörlerin rol oynadığını kuvvetlendirmektedir.²⁹

Sonuç olarak, tekrarlayıcı aftöz ülserlerde immünopatogenez henüz tam olarak anlaşılmasa da immün regülasyonunun genel bir dengesizliğinin söz konusu olduğuna inanılmaktadır.

3.3. Mukozal travmalar

Oral mukozanın çiğneme, diş fırçalama veya dental işlemler sırasında travmatize edilmesi de RAS gelişmesini arttırmaktadır. Travma ile oluşturulan ülserlerle spontan ülserler arasında belirgin bir fark olmamakla birlikte, travma ile indüklenen aftlar daha küçük ve daha çabuk iyileşmektedir.³⁰ Yaşla birlikte diş protezleri ile sürekli hafif travmalara maruz kalarak keratinizasyonun artması,

aftöz lezyonların sıklığını artırabilmektedir. Genetik olarak anormal sitokin döngüsüne maruz kalan kişilerin oral mukozadaki hafif travmalara cevaben aft geliştirdiği öne sürülmüştür.¹⁹ Yakın zamanda yapılmış bir çalışma ise yara iyileşmesindeki inflamatuvar döngüyü düzenleyen platelet aktive edici faktör (PAF)'ün inhibe edilmesinin Siklooksijenaz (COX)-2 yoluyla elde edilen prostaglandinlerin azalmasına neden olduğu ve bunun yara iyileşmesini geciktirdiğini göstermiştir.³¹

3.4. Sigara içme alışkanlığı

Her ne kadar sigara içme fiziksel ve kimyasal bir travma olsa da epidemiyolojik çalışmalar sigara içme ile RAS arasında negatif bir ilişki olduğunu göstermiştir.³² Tüzün ve ark., RAS hastalarında sigara içme oranı %8.2, kontrol grubunda bu oranın %25.2 olduğunu bildirmişlerdir.³³

Sigaranın koruyucu etkisi oral mukozanın artmış keratinizasyonu ve dolayısıyla travma veya bakteriyel penetrasyon gibi durumlarda defans mekanizması oluşturmakla açıklanabilir.³² Bununla birlikte dumansız tütün kullanımı durumunda da aynı etkinin görülmesi, nikotinin veya muhtemel diğer kimyasal maddelerin etkisi olabileceğini düşündürmüş ve nikotin içeren tabletlerin kullanımının RAS sıklığını düşürdüğü rapor edilmiştir.³⁴ Yetersiz bilgi nedeniyle tütün ve RAS arasındaki ilişki üzerinde ayrıntılı çalışmalar gerekmektedir.

3.5. Mikrobiyal faktörler

Yıllarca mikrobiyal ajanların RAS'ın nedeni olduğu düşünülmüştür. RAS'ın herpes ailesinden bir virüsün latent enfeksiyonu olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Hastaların üçte birinde herpes simpleks virüs (HSV) antikor titresi yüksek olmasına karşın ne yayma ne de biyopsilerde viral anti-jene rastlanmamıştır. Herpes simpleks, varisella zoster, adenovirüs, sitomegalo virüs gibi çeşitli virüslerle yapılan çalışmalarda, kesin bir ilişki gösterilememiştir.⁹ Kızamık virüsü ile yapılan bir çalışmada ise virüsün komplement reaksiyonunu regüle eden kızamık reseptörü CD46'nın oral mukozadaki seviyesini azalttığı ileri sürülmüştür.³⁵ Henüz hiçbir virüs şimdiye kadar RAS lezyonlarından izole edilememiştir, ancak akut lezyonlar-

da ölçülen yüksek CD8+ ve düşük CD4+ seviyeleri en azından kısmen viral etiyojolojiyi düşündürmüştür.³⁶

Streptococcus sanguis (L formu) ve *Streptococcus mitis*'in oral mukozadaki keratinositlere direkt antijenik uyarı oluşturması veya ortak antijene sahip olmaları (Mikrobiyal 65 kDa ile insan 60 kDa heat shock protein-hsp) nedeniyle otoimmün bir reaksiyon gelişmesi, etiyojijide bu ajanların da yeri olabileceğini düşündürse de bunu destekleyecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.^{3,37} Dental plak ve tükürükte saptandığından, *Helicobacter pylori*'nin de, RAS etiyojijisinde muhtemel bir ajan olabileceği ileri sürülmüş, ancak diğer çalışmalar *H. pylori* ile RAS arasında bir ilişkiyi desteklememiştir.^{38,39} Aftöz ülseratif lezyonların antibakteriyel veya antiviral tedaviye cevap vermemesi, immün modülatuar veya antiinflamatuvar tedavinin etkisi nedeni ile RAS'ın enfeksiyöz bir oluşumdan çok non-enfeksiyöz inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmelidir.

3.6. İlaç reaksiyonları

Mekanizması genellikle bilinmemekle birlikte bazı ilaçların oral ülserasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında lokal iritanlar, pankreatik preparatlar veya bazı sistemik ilaçlar bulunmaktadır. İlaç yutmakta zorluk çeken bazı yaşlı veya mental problemi olan hastalar ilacı ağzın bir bölgesinde fazla tuttuklarından, o bölgede ilacın uzun süre mukoza ile temasına ve irritasyonuna neden olurlar.² Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ve bir potasyum kanal blokörü olan nikorandilin aft benzeri lezyonlara neden olduğu hakkında birçok araştırma bulunmaktadır. Nikorandil başlandıktan birkaç ay sonra özellikle dil ve bukkal mukozada aftlar görülebilmekte ve dozunun günde 30 mg'ı aştığı durumlarda riskin arttığı ileri sürülmektedir.⁴⁰ Nikorandile ek olarak kaptopril ve romatolojik hastalıklarda kullanılan penisilamin, altın ve metotreksat gibi ilaçlar da oral aftlara neden olabilmektedirler.^{41,42} Bu durumda ilacı değiştirmek en iyi tedavi olacaktır, ancak bu hastaların birçoğu birden fazla ilaç kullanan yaşlı hastalar olduğundan afta neden olan ilacı bulmak pek kolay olmamaktadır. RAS tedavisinde kullanılan kolşisin, artmış nötrofil kemotaksisini inhibe

ederek etkisini gösterirken Vitamin B12'nin intestinal emilimini azaltması nedeniyle aftöz stomatit riskini artırıcı bir etkisi bulunmaktadır.^{43,44}

3.7. Hipersensitivite

Bazı gıda hipersensitivitelerinin tekrarlayıcı aftlara neden olduğu iddia edilmekle birlikte gıdalar RAS'ta kesin bir etiyojijik rol oynamaktadırlar. Ceviz, domates ve bazı meyveler (özellikle çilek) tüketildikten sonra aftların oluştuğunu öne süren çalışmalar olsa da, bu bağlantı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca yukarıdakilere ek olarak çikolata, kahve, yerfıstığı, tahıl ve bademin de aftlara neden olduğu rapor edilmiştir.⁴⁵ Ailesel atopi semptomlarının prevalansı ile RAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuş ve buna dayanarak RAS'ın atopik heredite temelinde olabileceği ileri sürülmüştür.²⁹

3.8. Hormonal düzensizlik

RAS ile menstrüel siklus arasında bir ilişkinin varlığı iddia edilse de yapılan çalışmalar menstrüel siklus ile oluşan hormonal dengesizliğin aftöz ülserasyona neden olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte hastalığı hamilelik döneminde ve oral kontraseptif kullanımı sırasında remisyona giren hastalar da rapor edilmiştir.⁴⁶

3.9. Stres

Emosyonel veya fiziksel stresin RAS ataklarına neden olduğu belirtilmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar bu ilişkiyi açıklamak için yetersizdir. RAS'lı bazı hastalar antidepresan tedaviye cevap vermekle birlikte stresin RAS'taki etiyojijik rolü açıklanamamıştır.^{2,9}

3.10. Peroksidasyon reaksiyonları

İnflamasyon ile serbest radikal metabolizması arasında bir denge söz konusudur. RAS hastalarında yapılan çalışmada RAS'ın plazma ve eritrositlerde peroksidasyon reaksiyonlarına neden olduğu, eritrositlerde Katalaz ve Gluthathion Peroksidazın azaldığı gösterilmiş ve bunun hidrojen peroksit gibi artmış serbest radikaller nedeniyle bu enzimlerin fazla tüketilmesinin yol açtığı ileri sürülmüştür.⁴⁷

3.11. Maligniteler

Başta lösemi olmak üzere hematolojik

malinitelerde inatçı oral ülserler görülebilir.¹⁰ Oral kavite kanserlerinin erken evrelerinde klinik olarak aftöz ülserlere özellikle de majör aftlara benzeyebileceği akılda tutulmalı ve ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.

4. RAS ile Birlikte Görülen Hastalıklar (Tablo 2)

4.1. Hematinik eksiklikler

Çalışmalar serumdaki bazı mineral ve vitamin eksiklikleri ile RAS arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar arasında demir, ferritin, folik asit, çinko, Vitamin B1 (tiamin), Vitamin B2 (riboflavin), Vitamin B6 (pidoksin), Vitamin B12, kalsiyum ve Vitamin C yer almaktadır.^{5,48,49} RAS hastalarının %30'una yakın oranda en az bir hematinik eksiklik olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte değişik ülkelerde yapılan araştırmalar demir, folik asit ve Vitamin B12 eksikliğinin RAS hastalarında kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla görüldüğünü bildirmektedir.^{5,50}

Yara iyileşmesi ve epitel integrasyonuna yardımcı olması nedeni ile çinkonun etkili olabileceği ileri sürülse de eksikliği ile RAS sıklığı arasındaki ilişki tam olarak ortaya konamamıştır.⁹ Hematinik eksiklikler ince bağırsaktaki emilim bozukluğu veya diğer nutrisyonel bozukluklardan kaynaklanabilir. Wray ve ark. Vitamin B12 seviyesi düşük olan RAS hastalarında replasman tedavisi ile aft sıklığını azalttıklarını bildirmişlerdir.⁵⁰

4.2. Behçet hastalığı

Behçet hastalığı etiyojisi bilinmeyen, multisistemik bir hastalıktır. Tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, üveit ve deri lezyonları ile

karakterize olup gastrointestinal, kardiyovasküler, santral sinir sistemi veya pulmoner tutulum da olabilmektedir.⁵¹

En sık 20-50 yaşlar arasında görülen Behçet hastalığı, nadiren çocuk ve yaşlılarda da görülebilir. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta rastlanır, erkeklerde ve 25 yaşından önce başlayanlarda biraz daha şiddetli seyreder. Oral aftlar hemen her Behçet hastasında bulunur ve sıklıkla sendromun ilk belirtisi olmaktadır. Diğer belirtiler ortaya çıkmadan yıllarca yalnız aft yakınması bulunan hastalar seyrek değildir. RAS ile diğer bulguların ortaya çıkması arasındaki süre değişken olup Bang ve ark. bu sürenin 7.7 yıl olduğunu belirtmiş ve RAS'ın Behçet hastalığı için predispozan bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁵²

Behçet hastalığındaki aftların büyük çoğunluğunu tekrarlayan aftöz stomatitten ayırt etmek mümkün olmamakla birlikte, çok sayıda olma, daha sık nüks etme gibi özellikleri bulunmaktadır. Behçet hastalığında görülen aftlar genellikle yumuşak damak ve orofarenkse lokalize olmakta ki bu lokalizasyonlar RAS'ta oldukça nadir tutulmaktadır. RAS'ın 3 formu da Behçet hastalığında görülebilir. Behçet hastalığı alevlenme ve remisyon dönemleri ile seyretmekte olup akut ataklar farklı organları ilgilendirebilir ve değişik zamanlarda farklı belirtiler ön planda olabilir.

Hastaların %70-80'inde genital ülserasyon, %60-80'ninde deri belirtileri (papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum, yüzeysel gezici tromboflebit, kutanöz vaskülit), %50'sinde göz (ön-arka üveit, retinal vaskülit) ve eklem (artralji, artrit) tutulumu görülür. Derinin non-spesifik hiperreaktivitesini gösterdiği düşünülen paterji testi, Behçet hastalığının aktif döneminde %50-80 oranında pozitifdir. Olguların bir kısmında geç dönemde vasküler, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulumu ortaya çıkar. Tekrarlayan tromboflebit, vena kava inferior veya süperior trombozu, pulmoner arter anevrizması ve renal arter stenozu gibi vasküler tablolar görülebilir.⁵³

Behçet hastalığı tanısı klinik bulgulara dayanılarak konmaktadır. Patognomonik bir bulgusu olmadığından tanı koymak kolay değildir. Değişik

Tablo 2. Aftöz lezyonlarla seyreden sistemik hastalıklar.

- Hematinik eksiklikler
- Behçet hastalığı
- Gastrointestinal hastalıklar
- Reiter's sendromu
- Siklik nötropeni
- HIV enfeksiyonu
- MAGIC sendromu
- FAPA sendromu
- İlaç reaksiyonları

tanı kriterleri ileri sürülmekle beraber son yıllarda daha çok, uluslararası çalışma grubunun tanımladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre RAS'a ek olarak tekrarlayıcı genital ülserler, göz tutulumu (üveit veya retinal vaskülit), deri lezyonları veya Paterji testi pozitifliğinden en az ikisinin bulunması Behçet hastalığı tanısını koydurmaktadır.⁵⁴ Genel olarak lökositoklastik bir vaskülitte neden olan bir otoimmün reaksiyon sonucu olduğu düşünülen Behçet hastalığının immünopatogenezi RAS'a çok benzerlik göstermesine rağmen RAS'ta neden sadece oral lezyonların görüldüğü halen araştırılmaktadır.⁵¹

4.3. "Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC)" sendromu

Çok nadir olan bu hastalık Behçet hastalığı ile aynı patogeneze sahip olup primer olarak Behçet hastalığının bulgularına ek olarak tekrarlayan polikondrit ve artrit ile karakterizedir.⁵⁵

4.4. Reiter's sendromu

Klasik olarak bu hastalıkta artrit, konjunktivit ve üretrit görülmekle birlikte hastaların yaklaşık %10'unda oral aftlar görülebilmektedir.⁵⁶

4.5. Gastrointestinal hastalıklar

Glutene hassas enteropati veya diğer adıyla Çölyak hastalığı ile RAS arasındaki ilişki üzerine birçok çalışmalar yapılmış ve RAS tanısı alan hastaların yaklaşık %5'inde daha sonra Çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir.⁵⁷ Çölyak hastalığı bulunan RAS hastalarının tümü glutensiz diyetle tam cevap vermemekle birlikte glutensiz diyet ile yapılan çalışmalar Çölyak hastalığı olmayan bazı RAS hastalarında kısmi iyileşmeye neden olmuş, ancak kontrollü çalışmalar bunu desteklememiştir.⁵⁸ Çölyak hastalığında emilim bozukluğundan kaynaklanan vitamin eksikliği nedeniyle aftöz lezyonların geliştiği sanılmaktadır. Glutenin anti-jenik komponenti olan gliadinin prolamin malabsorpsiyona neden olduğu bildirilmiştir. Prolamin antikorlarla birleşip immün kompleksler oluşturarak daha sonra bağırsak mukozasında tahrip yaratacak lenfosit agregasyonuna neden olmaktadır.⁵⁷

Crohn veya ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında da yaklaşık %9 oranında

aftöz lezyonlar görülmektedir ve bunlar genellikle intestinal semptomlardan daha önce ortaya çıkmaktadır.⁵⁸

4.6. Peryodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve adenit sendromu "Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome-FAPA"

Çocukluk çağında görülen bu hastalık çok uzun süreli ateş periyodları ve genellikle 4 haftadan kısa süren remisyonlar şeklinde olup ilk olarak Marshall tarafından tanımlanmıştır.⁵⁹ Asemptomatik dönem yaşla birlikte uzar. Hastaların yaklaşık %70'inde minör aftöz lezyonlar bulunur ve genellikle ateş periyodlarının öncesindedir. Etiyolojisi henüz aydınlanamamakla birlikte B hücre stimülatörü olarak bilinen IL-6'nın bu hastalardaki yüksekliği dikkat çekicidir ve ataklarda görülen lökopeni ile siklik nötropeniye andırmaktadır. Tedavisinde simetidin veya tonsillektomi denenmiş ve cevap alınmışsa da kendiliğinden kaybolması nedeni ile tedavi gerekmediği ileri sürülmüştür.⁶⁰

4.7. Siklik nötropeni

Genellikle çocukluk çağında başlayan, ailesel olabilen ve kandaki polimorfonükleer hücre sayısının periyodik şekilde ciddi düşüşü ile karakterize muhtemelen otoimmün bir hastalıktır. Ataklarda minör veya majör tekrarlayıcı aftlar, ateş, kırgınlık, deri enfeksiyonları ve servikal adenopati dikkat çeker ve bu durum genellikle 3 hafta kadar devam eder. RAS hastalarının %20'sinde tek klinik bulgusu olabilir, beraberinde gingivitis ve alveolar kemik kaybı görülebilir.⁶¹

5. Tedavi

RAS'ın yıllar içerisinde kendiliğinden şiddetinin azalması veya iyileşmesi söz konusu olsa da bu sürecin çok uzun olması ve morbiditenin yüksek olması nedeniyle tedavi gerekmektedir. Tedavide genellikle semptomatik ilaçlarla aftların ağrısı ve süresi azaltılmaya çalışılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır. RAS'ın tedavisinde atılacak ilk adım predispozan faktörün ortadan kaldırılmasıdır. Hastanın sistemik bir hastalığının varlığında gerekli konsültasyonlar

yapılmalı, diş protezi kullananlarda protezin mümkün olduğunca az travmatik olmasına dikkat edilmelidir. Nutrisyonel eksiklik varsa replase edilmeli, ilaca bağlı olan oral aftlarda mümkün ise ilaç değiştirilmelidir.⁶² Bütün bu önlemlere rağmen RAS devam edebilmektedir. RAS tedavisinde birçok ilaç denenmiş olmakla birlikte yapılan çalışmalar genellikle açık olgular şeklinde olup randomize çift kör çalışmalar çok azdır. Aftların şiddeti, tipi ve sıklığına göre tedavisi, hem tedaviye cevap hem de hasta memnuniyeti açısından önemlidir. Tedavi seçenekleri her hastaya göre farklı şekilde uyarlanmalıdır.

5.1. Fiziksel metotlar

Atravmatik diş fırçalama, sert yiyeceklerden kaçınma, çiğnerken konuşmaktan kaçınma gibi basit tedbirler önerilmektedir. Cerrahi eksizyon, debridman, siyanaakrilat gibi adhezivler veya kimyasal koter kullanılabilmeyle birlikte çok etkili olmadıkları kabul edilmektedir ancak gümüş nitrat gibi kimyasal koterizasyon ağrıyla hafifletmede etkili olabilmektedir.^{2,9}

5.2. Topikal tedavi

Klorheksidine glukonat, benzidamin hidroklorid, betadin, karbeneksolon disodyum gibi antimikrobiyal ajanlar içeren gargara, spreya veya jellerin ve sodyum kromoglikat içeren pastillerin ağrıyla azaltabildiği ve aftın süresini kısalttığı ileri sürülmektedir. Ayrıca, topikal tetrasiklinlerin (klortetrasiklin, aureomisin, tetrasiklin) aftöz ülser sıklığı ve ağrı üzerinde etkili olduğunu ileri süren yayınlar vardır. Gargara, pomad, krem veya jel formunda topikal kortikosteroidler, sistemik yan etkisi olmadan rahatlıkla kullanılabilen ve seçilmiş hastalarda tatminkar sonuçlar alınabilmekte ve birçok ülkede tedavinin temelini oluşturmaktadır (Tablo 3).^{2,9,63-66}

Diğer topikal ilaçlar: Azelastin, alfa-2-IFN, siklosporin, 5-Aminosalisilik asit ve prostaglandin E2 gibi immünmodulator etkisi olan ilaçların topikal kullanımları savunan çalışmalar bulunmaktadır.⁶⁷⁻⁷¹ Bir sitoprotektif ve antioksidan olan sukralfatın %20'lik solüsyonunun RAS'ta klinik

Tablo 3. RAS'ta kullanılan ilaçlar.

Gargaralar	Klorheksidin glukonat Benzidamin hidroklorid Betadin Karbeneksolon disodyum
Topikal kortikosteroidler	Hidrokortizon hemisüksinat Triamsinolon asetonid Flusisonid Betametazon valerat Betametazon-17-benzoat Flumetazon pivolat Beklometazon dipropionat
Antibiyotikler	Topikal tetrasiklinler
İmmün modülatörler	Kolşisin Levamisol Amleksinoks Sulodeksid Gamaglobülinler Azotioprin Dapson Talidomid Pentoksifilin Prednizolon Azelastin Alfa-2-interferon Siklosporin 5-Aminosalisilik asit
Diğerleri	Sukralfat Sistemik çinkosulfat Etreinat Monoamino-oksidad inhibitörleri Sodyum kromoglikat Etanersept

remisyon sağladığı ileri sürülmüştür.⁷² Bir lökotrien ve histamin antagonisti olan amleksinoksun RAS tedavisindeki etki mekanizması açıklık kazanmasa da %5'lik macun şeklinin RAS'ta klinik iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir.⁶⁴

5.3. Sistemik tedavi

Sistemik tedavi aftlar arasındaki remisyon süresinin çok kısa olduğu hastalarda ve majör aftlarda kullanılabilir. Bu amaçla kolşisin, steroidler, talidomide, pentoksifilin, levamisol, dapson gibi immün modülatörler kullanılabilir, ancak yan etki oranları yüksek olup başarı şansı çok yüksek olmamaktadır.

Kolşisin: Klinik olarak aftın ağrısı ve sıklığı üzerine etkisi olduğu kabul edilse de her hastanın

cevabı farklı olabilmektedir. İki ay boyunca 1.5 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir.^{64,73} Gastrointestinal yan etki oranının yüksek olması kullanımını sınırlayan faktörlerdendir. Ayrıca kolşisin vitamin B12'nin emilimini azaltıp serum seviyesini düşürdüğünden aftöz stomatit riskini de arttırmaktadır.⁴⁴

Kortikosteroidler (Prednisolone) ve azotio-prine: Büyük ülserlerde iyileşme sürecini hızlandırabileceğinden sistemik olarak uygulanabilirler, ancak uzun süreli kullanımları yan etki riskini yükseltmektedir.⁶⁴⁻⁶⁵

Talidomid: Talidomid RAS'ın kontrolünü sağlamada en etkin ilaç olmasına karşın kadınlarda yüksek teratojenik etkisi ve uyku hali, ağz kuruluğu, baş ağrısı gibi etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlanmıştır. Talidomid tedavisi ile %50'ye varan bir remisyon sağlanabilmektedir. Talidomid, anti-inflamatuar etkisini nötrofi kemotaksisini ve fagositozu engelleyerek ve TNF- α , IL-1, IL-2 ve β 1 ve β 2 integrin maddelerini antagonize ederek gösterir.^{64-66,74}

Pentoksifilin: Bir ay boyunca günde 3 bölünmüş dozda 400 mg alınan pentoksifilin 9 aylık bir remisyon sağladığı bildirilmiştir.^{64,75} Ancak ilacın kesilmesi halindeki nüks oranı hakkında çalışma bulunmamaktadır.

Diğer ilaçlar: Femiano ve ark. yaptıkları kör çalışmada topikal steroide cevap vermeyen RAS hastalarının heparin (%80) ve dermatan sülfat (%20)'dan oluşan düşük moleküler ağırlıklı bir immünmodülatör olan sulodeksininin tedavi edici etkisinin sistemik prednison ile kıyaslanabilir olduğunu ve ihmal edilebilir bir yan etki profilinin olduğunu göstermişlerdir.⁷⁶

Levamisole ve Dapson da RAS tedavisinde çalışılmış olmalarına karşın başarı oranları çok düşük, yan etki oranları çok yüksektir.^{64,66,77} TNF'ün hücre yüzeyine bağlanmasını inhibe eden etanerseptin subkutan uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.⁷⁸

RAS tedavisinde en çok topikal steroid kullanılmakla birlikte bu konuda henüz bir konsensus oluşturulamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Miller MF, Ship II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:532-7.
2. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther* 2002;15:185-205.
3. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:306-21.
4. Axell T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-5.
5. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: Vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:389-91.
6. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000;31:95-112.
7. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-7.
8. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-83.
9. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000;18:569-78.
10. Field EA, Allan RB. Oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:949-62.
11. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid* 2003;10:1610-6.
12. Schroeder HE, Muller-Glauser W, Sallay K. Pathomorphologic features of the ulcerative stage of oral aphthous ulcerations. *Oral Surg* 1984;58:293-305.
13. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000;18:569-78.
14. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:409-12.
15. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:455-8.
16. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980;21:223-6.
17. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.
18. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:678-83.

19. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. 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. Stenman G, Heyden G. Premonitory stages of recurrent aphthous stomatitis. I. Histological and enzyme histochemical investigations. *J Oral Pathol* 1980;9:155-62.
21. Savage NW, Seymour GJ, Kruger BJ. Expression of class I and class II major histocompatibility complex antigens on epithelial cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1986;15:191-5.
22. 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.
23. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Kontinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000;29:19-25.
24. Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets: Doubt no more. *Immunol Today* 1991;12:256-7.
25. Mosmann TR, Moore KW. The role of IL-10 in crossregulation of TH1 and TH2 responses. *Immunol Today* 1991;12:A49-53.
26. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2003;9:287-91.
27. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002;3:302-5.
28. Healy CM, Carvalho D, Pearson JD, Thornhill MH. Raised antiendothelial cell autoantibodies (AECA), but not anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in recurrent oral ulceration; modulation of AECA binding by TNF- α and IFN- γ . *Clin Exp Immunol* 1996;106:523-8.
29. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarrantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:469-70.
30. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981;283:1569-70.
31. Slomiany BL, Slomiany A. Biphasic role of platelet activating factor in oral mucosal ulcer healing. *IUBMB Life* 2003;55:483-90.
32. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;30:624-30.
33. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-60.
34. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:463-5.
35. Czerniniski R, Katz J, Schlesinger M. Preliminary evidence for an association of measles virus with recurrent aphthous ulceration. *Arch Dermatol* 2000;136:801-3.
36. Pedersen A. Are recurrent oral aphthous ulcers of viral etiology? *Med Hypotheses* 1991;36:206-10.
37. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
38. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999;28:197-203.
39. Chapman MS, Cimis RJ Sr, Baughman RD. Lack of association between aphthous ulcers and *Helicobacter pylori*. *Arch Dermatol* 1998;134:1634-5.
40. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration: A newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:706-7.
41. Lam PP. Severe stomatitis caused by penicillamine. *Br Dent J* 1980;149:180-1.
42. Singh N, Scully C, Joyston-Bechal S. Oral complications of cancer therapies: Prevention and management. *Clin Oncol* 1996;8:15-24.
43. Altınor S, Ozturkcan S, Hah MM. The effects of colchicine on neutrophil function in subjects with recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:469-70.
44. Webb DI, Chodos RB, Mahar CQ, Faloon WW. Mechanism of vitamin B12 malabsorption in patients receiving choline. *N Engl J Med* 1968;279:845-50.
45. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:33-8.
46. 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 Pt 1):455-8.
47. Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, İkizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:647-50.
48. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid and Vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:66-7.
49. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;91:45-9.
50. Wray D, Ferguson MM, Hutcheon WA, Dagg JH. Nutritional deficiencies in recurrent aphthae. *J Oral Pathol* 1978;7:418-23.
51. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
52. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behcet's disease. *J Dermatol* 1995;22:926-9.
53. Yurdakul S, Tüzün Y, Mat MC, Özyaşgan Y, Yazıcı H. Behçet Sendromu. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O, editörler. *Dermatoloji*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1994. p.393-9.

54. International Study Group for Behcet's Disease. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
55. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
56. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003;71:198-200.
57. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980;21:223-6.
58. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981;26:737-40.
59. Kawashima I, Marshall GS, Edwards KM, Buler J, Lawton AR. Syndrome of pediatric fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
60. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.
61. Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia: Clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine* 1981;60:1-13.
62. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:41-50.
63. Edres MA, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997;182:144-6.
64. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001;68:201-6.
65. Porter SR, Scully C. Aphthous ulcers: recurrent. *Clin Evid* 2002;8:1397-403.
66. Siegel MA. Strategies for management of commonly encountered oral mucosal disorders. *J Calif Dent Assoc* 1999;27:210-27.
67. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I. 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.
68. Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, Tuzun Y, Rosenkaimer F, Yazici H. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's syndrome: A preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:51-4.
69. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6 Pt 2):1259-63.
70. Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: A treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992;126:185-8.
71. Taylor LJ, Walker DM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993;175:125-9.
72. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucral suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994;236:341-3.
73. Ruah CB, Stram JR, Chasin WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:671-5.
74. 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.
75. Pizarro A, Herranz P, Navarro A, Casado M. Recurrent aphthous stomatitis: Treatment with pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1996;76:79-80.
76. Femiano F, Gombos F, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: A study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol* 2003;42:394-7.
77. 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;23:172-7.
78. Robinson ND, Guitart J. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2003;139:1259-62.