



REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİT: GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS: RECENT THERAPEUTIC APPROACHES

Yrd. Doç. Dr. Gökhan ÖZKAN*

Dt. Ali TOPTAŞ*

Makale Kodu/Article code: 2562

Makale Gönderilme tarihi: 21.01.2016

Kabul Tarihi: 03.03.2016

ÖZ

Rekürrent aftöz stomatit, yaygın, ağrılı, etiyojisi kesin olarak bilinmeyen ve tekrar eden oral ülserlerden oluşur. Oral ülserler farklı sayı ve büyüklükte ortaya çıkabilir. Klinik olarak; minör, majör ve herpetiform olmak üzere üç alt grup altında toplanır. Bu ülserler, tek başına ortaya çıkabildiği gibi, bazı sistemik hastalıklarla beraber de görülebilir. Tedavisi genellikle semptomatiktir. Tedavisinde analjezikler, antiseptikler, antibiyotikler, kortikosteroidler ve lazer gibi ilaç ve yöntemler önerilir. Bu derlemede, rekürrent aftöz stomatitin olası etiyojistik faktörleri, klinik bulguları ve güncel tedavi alternatifleri tanımlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Rekürrent aftöz stomatit, oral ülserler, tedavi

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis compose of widespread, painful and recurring oral ulcers of unknown etiology. Oral ulcers may occur in different number and size. Clinically, it is divided into three subgroups as minor, major and herpetiformis. These ulcers can occur alone or can be seen with some systemic diseases. The treatment is usually symptomatic. Analgesics, antiseptics, antibiotics, corticosteroids and laser therapy are recommended in the treatment. In this review, the possible etiological factors, clinical presentation and the current treatment alternatives of recurrent aphthous stomatitis is described.

Key words: Recurrent aphthous stomatitis, oral ulcers, treatment

GİRİŞ

Rekürrent aftöz stomatit (RAS), oral mukozanın kronik, inflamatuvar ve ülseratif bir hastalığıdır¹. RAS, toplumun % 5-25'ini etkiler ve çoğunlukla 10-40 yaşlarında gözlenir. Oral mukozada en sık etkilenen bölgeler, ağız tabanı, sert ve yumuşak damak, yanak, vestibüler sulkus ve orofarinkstir^{2, 3}. Tek veya daha fazla sayıda ortaya çıkan ağrılı, kendi kendini sınırlayan, sarı-beyaz renkte eritemli lezyonlardır ve hemen her zaman etrafı bir halka ile çevrilidir. Başlangıçta vezikül şeklinde başlar ve bu vezikülün çok kısa sürede patlamasıyla ülsera dönüşür. Kısa sürede vezikül formunun ortadan kalkması nedeniyle bu haline pek rastlanmaz^{3, 4}.

Etiyoloji

Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, besin alerjisi, lokal travma, vitamin ve mineral eksiklikleri, endokrin değişiklikleri, stres,

sigara bırakma, kimyasal maddeler ve mikrobiyal ajanlar predispozan olarak düşünülür. Ancak bu multifaktöriyel etiyojenez halen tam olarak anlaşılammıştır⁵⁻⁹.

İnterlökinlerin (IL-1B, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12), interferon (IFN-γ) ve tümör nekroz faktörün (TNF-α) metabolizmasındaki değişikliklerle ortaya çıkması, hastalığın sık görüldüğü bireylerin çocuklarında da bu ülsera lezyonların oluşması ve ikizlerde yapılan çalışmalarda yatkınlık tespit edilmesi, çevresel etkenlerle birlikte genetik faktörlerin de etiyojide etkili olduğunu göstermiştir^{10, 11}.

Çeşitli araştırmacılar, çikolata, gluten, inek sütü, fındık, gıda boyaları ve koruyucular gibi besin maddelerinin de RAS oluşumunda önemli rol oynadığı belirtilmişler, diğer bir grup araştırmacı da diyet alışkanlıklarının lezyon oluşumunda anlamlı bir etki yaratmadığını savunmuşlardır^{9, 12}.

*Adnan Menderes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D.,



Eguia-del Valle ve ark.¹³ aktif RAS lezyonu bulunan 20 hastada yaptıkları çalışmalarında 3 hastada tükürük kortizol seviyelerini yüksek bulurken kontrol hastalarında yüksek kortizol seviyesine rastlanmadığını belirtmişler; buna rağmen iki grup arasında istatistiksel bir fark bulunmadığını rapor etmişlerdir. Soto-Araya ve ark.¹⁴ ise RAS lezyonu gösteren hastalarda yaptıkları çalışmalarında % 61 hastada stres, % 83 hastada ise anksiyete görüldüğünü bildirmişlerdir. Albanidou-Farmaki ve ark.¹⁵ yaptıkları çalışmalarında anksiyete, tükürük ve serum kortizol seviyeleri ile RAS arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Nadendla ve ark.¹⁶ da, inaktif faz RAS hastalarında anksiyete ve tükürük kortizol seviyelerinde benzer bir ilişki bulunmuştur.

Helicobacter pylori'nin de RAS oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Karaca ve ark.¹⁷ anti-*H. pylori* terapisinden sonra hastalarda RAS oluşumunun azaldığını bildirmişlerdir. Taş ve ark.¹⁸ da *H. pylori* pozitif hastalara uyguladıkları tedavinin ardından RAS lezyonlarının azaldığını tespit etmişlerdir. Yine Yakar ve ark.¹⁹ da çalışmalarında kobalamin eksikliğine yol açan *H. pylori* gastritinin RAS oluşumunu tetikleyebileceğini savunmuşlardır.

Yapılan çalışmalar, bakteriyel ve viral enfeksiyonların etkisinin lezyon oluştuktan sonra ortaya çıktığını göstermiştir. RAS gözlenen hastalarda yapılan incelemelerde, demir, folik asit ve B12 vitamin eksiklikleri saptanmıştır. Yine de bu eksikliklerin giderilmesine rağmen her hastada iyileşme gözlenmemiştir^{20, 21}. Çinko eksikliğinin RAS'a yol açtığını gösteren yeni bir çalışma da rapor edilmiştir²².

Klinik

RAS; klinik görünüm ve davranışına göre; minör (Mikulicz aftı), majör (Sutton aftı) ve herpetiform (Cook aftları) aftlar olmak üzere 3 alt grupta toplanır. Minör formu, aftların en sık görülen tipidir. Genellikle yuvarlak veya oval şekilli olup 10-14 günde skar bırakmadan kendiliğinden iyileşirler. Major formuna daha ender rastlanır. Genellikle tek bir ülser şeklinde oluşan büyük ve derin, minör afta göre daha ağrılı lezyonlardır. İyileşmeleri daha uzun sürer ve skarla sonuçlanabilir. Bazen ülserle beraber ateş de gözlenebilir. Orofaringe ilerleyen lezyonlarda disfaji ve trismus da tabloya eşlik edebilir. Herpetiform aftlar ise daha küçük boyutlarda ve çok sayıda ülserler şeklinde ortaya çıkarlar. Minör formu gibi lezyonların iki hafta

içinde iyileşmesi beklenir. Şekli nedeniyle Herpes lezyonlarından ayırt edilmesi gerekir^{4, 6, 20, 23}.

RAS, tek başına ortaya çıkabildiği gibi çeşitli sistemik hastalıkların bir parçası olarak da oluşabilir. Oral ve genital bölgede gözlenen aftlar, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığının başlıca bulgularındandır^{24,25}. Çölyak ve Crohn hastalıkları, ülseratif kolit, siklik nötropeni ve AIDS gibi sistemik rahatsızlıklarda da sıklıkla RAS gözlenir^{6, 9, 23, 26}.

RAS'ın oluşma sebeplerinin tam olarak belirlenememiş olması ve lezyonların geleneksel tedavilere her zaman yanıt vermemesi nedeniyle; etiyolojik nedenler ve tedavi yöntemleri açısından yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Detaylı bir anamnezin ardından uygun görülürse hastaya tam kan sayımı yaptırılarak, demir, folik asit ve B 12 vitamin eksikliklerinin tespit edilmesiyle, altta yatan problem ya da sistemik bir durumla ilişki belirlenebilir^{12, 21}.

Tedavi

Tedavisi lokal ve sistemik olarak iki grupta toplanır. Lokal tedavide, antiseptikler, antiinflamatuvarlar, analjezikler, antibiyotikler, topikal kortikosteroidler, hyaluronik asit, topikal anestezipler ve lazer; sistemik tedavide ise çoğunlukla kortikosteroidler, antibiyotikler, kolşisin, çinko sülfat, immunoterapi ve homeopatik maddeler kullanılır^{20, 27, 28}.

Güncel araştırmalarda çeşitli tedavi yöntemlerinin etkileri üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda çalışma yapan araştırmacıların ortak görüşleri hastanın medikal hikayesi ve semptomlarına bağlı olarak topikal ajanlarla tedaviyi başlatmaktır¹². Topikal uygulamalara cevap vermeyen olgularda sistemik yaklaşım tercih edilebilir. Çeşitli çalışmalarda B 12 ve C vitaminleri ile uygulanan tedavi yaklaşımlarının RAS tedavisinde etkili olduğu savunulsa da, diğer bir grup araştırmacı vitamin takviyesinin bu tedaviye herhangi bir katkısı bulunmadığını belirtmişlerdir^{2, 12, 29}.

Aft tedavisi için reçete edilen bir diğer ilaç grubu non-steroid anti-inflamatuvarlardır (NSAİİ). Mojabi ve ark.³⁰ aft için kullanılan bir ilaç karışımına ibuprofen ekleyerek bu iki grubu karşılaştırmışlar, fakat anlamlı bir fark bulamamışlardır. Deshmukh ve ark.³¹ da zerdeçalda bulunan kürkümün ile triamsinolon asetonoid içeren jeli karşılaştırarak, kürkümün antioksidan, anti-inflamatuvar, analjezik ve bağışıklık düzenleyici etkileri ile NSAİİ grubuna göre RAS tedavisinde daha etkin olabileceğini bildirmişlerdir.



Sharda ve ark.³² tarafından yürütülen bir çalışmada ise levamizolün kendi başına ya da düşük doz kortikosteroidle kombine edildiğinde, RAS tedavisinde etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır. Yine Darshan ve ark.³³ anti-inflamatuar bir ajan olan % 5'lik amleksanoks pat ile diğer antiseptik, analjezik ve anesteziik etki gösteren ajanları karşılaştırdıklarında, amleksanoks patın RAS görülme sıklığını, semptomlarını azalttığını ve iyileşme süresini kısalttığını bildirmişlerdir.

Sistemik kortikosteroidler, immunsupresan ajanlar, kolşisin, dapson ve talidomid grubu ilaçlar da RAS tedavisinde etkili olarak kullanılabilir^{10, 26, 33}. Ancak bu ilaçların yan etkilerinin daha fazla olması sebebiyle dikkatli kullanımı çok önemlidir. Pakfetrat ve ark.³⁴ kolşisin ve prednizolonu karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki ilacın da RAS semptomlarını gidermede aynı derecede etkili olduklarını rapor etmişlerdir. Sharquie ve ark.³⁵ da çinko fosfat ile dapsonu karşılaştırmışlar ve her iki grubunda tedavide etkili olduğunu belirtmişlerdir; yine de çinko sülfatın daha hızlı iyileşme sağladığını savunmuşlardır.

Son dönem diş hekimliğinin birçok alanında kullanılmaya başlanan lazer yöntemi aft tedavisi için kullanılan yöntemlerden biridir. Sattayut ve ark.³⁶ CO₂ lazerle yaptıkları çalışmada, lazerin aft ağrısını azalttığını, ancak tedavi yönünden yeterli etki göstermediğini belirtmişlerdir. Albrekston ve ark.²⁸ 'nın düşük düzeyli lazeri plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, lazerin diğer gruba göre ağrı ve yeme-içme, diş fırçalama gibi durumlarda oluşan rahatsızlıkları daha belirgin bir biçimde azalttığını rapor etmişlerdir. Tezel ve ark.³⁷ da, Nd-YAG lazerin ağrıyla daha kısa sürede azaltılması, iyileşmeyi hızlandırması ve yan etkilerinin minimal olması sebebiyle, RAS tedavisinde ilaç tedavisinin yerine tercih edilebileceğini vurgulamışlardır.

Sonuç olarak, RAS lezyonları ağız mukozasında oldukça yaygın görülen, sık sık tekrar eden, hastanın konforunu olumsuz yönde etkileyen ülsere oluşumlardır. Tam olarak açıklanamayan etiopatolojisi ve belirgin bir tedavi prosedürünün bulunmaması nedeniyle hekimler arasında fikir ayrılıklarının ortaya çıkması kaçınılmazdır. Hastalığı ortaya çıkaran nedenin tespit edilmesi, başarılı bir tedavinin ilk aşamasıdır. Etiyoloji konusunda henüz bir netlik bulunamaması bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğunun göstergesidir. Hastanın sosyal, medikal ve sistemik durumu göz önüne alınarak belirlenecek bir tedavi

şeması, sürecin iyileştirilmesinde oldukça önemli bir rol oynayacaktır. Bütün yönleri tam olarak tanımlanamamış bu tarz lezyonlarda hekime düşen görev, yan etkisi en az olan yöntemlerle tedaviyi başlatmak ve sürecin gidişine göre ileri tedavilere karar vermek olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Çağlayan F, Yılmaz AB. Rekürrent aftöz stomatitis. Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2009; 19: 47-54.
2. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. J Oral Pathol Med 2012; 41: 577-83.
3. Riera Matute G, Riera Alonso E. [Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology]. Reumatol Clin 2011; 7: 323-8.
4. Ozbayrak S. Ağız Hastalıkları Atlası. 1.bs. Esenyurt-Istanbul; Doğan Ofset: 2003. s. 18-23.
5. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. Postepy Dermatol Alergol 2013; 30: 96-102.
6. Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2014; 62: 205-15.
7. Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. Clinics (Sao Paulo) 2009; 64: 645-8.
8. Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. Acta Med Indones 2010; 42: 236-40.
9. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. J Oral Maxillofac Pathol 2011; 15: 252-6.
10. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamas R, Lopez-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011; 16: e33-6.
11. Ozyurt K, Celik A, Sayarlioglu M, Colgecen E, Inci R, Karakas T, Kelles M, Cetin GY. Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis. J Oral Pathol Med 2014; 43: 691-5.



12. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6: e168-74.
13. Eguia-del Valle A, Martínez-Conde-Llamosas R, López-Vicente J, Uribarri-Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary cortisol determination in patients from the Basque Country with recurrent aphthous stomatitis. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013; 18: e207.
14. Soto AM, Rojas AG, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of Oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral* 2004; 9: 1-7.
15. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 291-6.
16. Nadendla LK, Meduri V, Paramkusam G, Pachava KR. Relationship of salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 56-9.
17. Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol* 2008; 47: 615-7.
18. Arslan Taş D, Yakar T, Sakalli H, Serin E. Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 89-94.
19. Yakar T, Serin E, Coşar AM, Arslan Taş D, Ataç FB. The relationship of recurrent aphthous stomatitis and *Helicobacter pylori*, cytokine gene polymorphism and cobalamin. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 304-8.
20. Liang MW, Neoh CY. Oral aphthosis: management gaps and recent advances. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41: 463-70.
21. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 420-3.
22. Ozler GS. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *J Laryngol Otol* 2014; 128: 531-3.
23. Patil S, Reddy SN, Maheshwari S, Khandelwal S, Shruthi D, Doni B. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in the Indian Population. *J Clin Exp Dent* 2014; 6: e36-40.
24. Rhee SH, Kim YB, Lee ES. Comparison of Behcet's disease and recurrent aphthous ulcer according to characteristics of gastrointestinal symptoms. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 971-6.
25. Seoudi N, Bergmeier LA, Drobniewski F, Paster B, Fortune F. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Microbiol* 2015; 7: 27150.
26. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, Karakani AM, Malekzadeh R, Shahram F. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 44.
27. Scully C, Hodgson T. Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 845-52.
28. Albrektson M, Hedstrom L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 590-4.
29. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, Baccaglioni L. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 370-6.
30. Borhan-Mojabi K, Mirmiran F, Nassiri-Asl M, Nazeman P, Jahanihashemi H. Therapeutic Effects of "Ibuprofen, Diphenhydramine and Aluminium MgS" on Recurrent Aphthous Stomatitis: A Randomized Controlled Trial. *J Dent (Tehran)* 2014; 11: 167-71.
31. Deshmukh RA, Bagewadi AS. Comparison of effectiveness of curcumin with triamcinolone acetonide in the gel form in treatment of minor recurrent aphthous stomatitis: A randomized clinical trial. *Int J Pharm Investig* 2014; 4: 138-41.
32. Sharda N, Shashikanth MC, Kant P, Jain M. Levamisole and low-dose prednisolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2014; 43: 309-16.



33. Darshan DD, Kumar CN, Kumar AD, Manikantan NS, Balakrishnan D, Uthkal MP. Clinical study to know the efficacy of Amlexanox 5% with other topical Antiseptic, Analgesic and Anesthetic agents in treating minor RAS. J Int Oral Health 2014; 6: 5-11.
34. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, Delavarian Z, Momen-Beitollahi J, Khalilzadeh O, Basir-Shabestari S. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. Clin Invest Med 2010; 33: E189-95.
35. Sharquie KE, Najim RA, Al-Hayani RK, Al-Nuaimy AA, Maroof DM. The therapeutic and prophylactic role of oral zinc sulfate in management of recurrent aphthous stomatitis (ras) in comparison with dapsone. Saudi Med J 2008; 29: 734-8.
36. Sattayut S, Trivibulwanich J, Pipithirunkarn N, Danvirutai N. A clinical efficacy of using CO2 laser irradiating to transparent gel on aphthous stomatitis patients. Laser Ther 2013; 22: 283-9.
37. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. Photomed Laser Surg 2009; 27: 101-6.

Yazışma Adresi

Yrd. Doç. Dr. Gökhan ÖZKAN,
Adnan Menderes Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A.D.
09010, Aydın-Türkiye
Tel: 90-506-500 94 70
E-mail: asgokhanozkanus@hotmail.com

