



REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİTİS

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Dr. Fatma ÇAĞLAYAN*

Prof. Dr. A. Berhan YILMAZ*

ÖZET

Dünyada en sık görülen oral ülseratif hastalıklardan birisi olan Rekürrent Aftöz Stomatitisin (RAS) yapılan birçok araştırmaya rağmen kesin etiolojisi bulunamamıştır. Travma, mikrobiyal faktörler, yiyecekler, ilaç reaksiyonları, immun bozukluklar, hormonal dengesizlik, sigara gibi predispozan faktörlerin ve ailesel eğilimin RAS'ın etiolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. RAS'ın kesin etiolojisi bilinmediği için RAS için uygulanan herhangi bir küratif tedavi yoktur ve genelde semptomatik tedaviler uygulanır.

Bu makalenin amacı klinisyenleri RAS'ın klinik özellikleri, ayırıcı tanısı, teşhisi, etiolojisi, patogenezi ve tedavisi hakkında bilgilendirmektir.

Anahtar sözcükler: Ağız mukozası, rekürrent, aftöz stomatit

ABSTRACT

Despite plenty of research, the exact etiology for Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS), one of the most common oral ulcerative diseases, still remains unclear. Predisposing factors such as trauma, microbial factors, food, drug reactions, immune disorders, hormonal imbalance, familial tendency and smoking are believed to be involved in the etiology of RAS. Because of the being of exact etiology for RAS unclear, there is not any curative therapy for it and symptomatic therapies are usually applied. The purpose of this review is to inform the clinicians about the clinic features, diagnosis, differential diagnosis, etiology, pathogenesis and management of RAS.

Key words: Oral mucosa, recurrent, aphthous stomatitis

Yanma, ateşlenme, iltihaplanma anlamlarına gelen ve Yunanca bir sözcük olan 'aft' kelimesi, ilk defa Hipokrat (M.Ö. 460-370) tarafından oral ülserleri tanımlamak için kullanılmıştır.¹ Etiolojisi bilinmeyen, oral mukozanın ağrılı, rekürrent, tek veya multiple ülserasyonlarıyla karakterize enflamatuvar bir durumu¹ olan RAS, en sık görülen non-enfeksiyöz ve non-travmatik oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisi olup genel popülasyonun yaklaşık %5-25'ini etkiler.¹⁻⁵ Prevalansının belirli toplumlarda %50'ye ulaştığı rapor

edilmiştir.¹⁻³ Prevalansı sosyoekonomik seviyesi yüksek olan gruplarda ve kadınlarda biraz daha yüksektir.^{1,5} Hastalık genellikle hayatın 2. dekadında ilk olarak ortaya çıkar¹, prevalansı ise 3. veya 4. dekada zirve yapar.⁶ Bundan sonra, yaşla birlikte sıklığında ve şiddetinde bir azalma görülür.⁷

Tipik RAS lezyonları kendi kendine sınırlanmış, yuvarlak veya oval, ağrılı siğ ülserlerdir. Ülserler nekrotik bir merkezden oluşur ve yalancı membranla kaplıdır. Kenarları hafif kalkıktır. Ülserler, yüzeysel bir

* Atatürk Üniversitesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi
(**Makale Gönderilme tarihi:** 18.12.2008; **Kabul Tarihi:** 20.03.2009)



damar enfeksiyonu ve lamina proprianın yüzeysel tabakalarında lokalize damar dışı eritrosit odaklarını gösteren eritemli bir haleyile çevrilidir.¹

Stanley 1972'de hastalığı minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfa ayırmıştır.² RAS hastalarında genellikle hastalığın sadece bir tipi bulunur. Bazen iki tip bir arada bulunabilir veya klinik görünümde zamanla bir değişme olabilir.

Minör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MiRAS)

Mikulicz aftı olarak da bilinir. Adını onu ilk defa 1898'de tanımlamış olan Johan von Mikulicz-Radecki'den alır.¹ MiRAS, RAS'ın en sık görülen tipi olup, tüm aftöz lezyonların %75-85'ini oluşturur.^{1,2,7} Yuvarlak veya oval, 5–10 mm çapında, grimsi beyaz bir yalancı membranla kaplı, ince eritemli bir haleyile çevrili küçük sığ ülserlerdir. Genellikle keratinize olmayan hareketli mukoza bölgelerinde görülür. En sık görüldüğü bölgeler dudak mukozası, yanak mukozası, dilin ventral yüzü veya kenarlarıdır. Nadir olarak da diş eti, damak ve dil sırtında görülebilirler.⁸ Lezyonlar 10–14 gün içerisinde, skar bırakmadan kendiliğinden iyileşme eğilimindedirler.

Majör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MaRAS)

Majör aftöz ülserler '*periaadenitis mukoza nekrotika rekürrens'* (PMNR) olarak da bilinir.¹⁻³ RAS'ın bu tipi için kullanılan diğer bir terim de Sutton hastalığıdır. Çünkü ilk defa 1911'de Sutton bu hastalığı PMNR olarak tanımlamıştır.^{1,3} MaRAS, tüm aftöz lezyonların yaklaşık %10-15'ini oluşturur ve genelde puberteden sonra başlar.^{1,2,7} Ülserlerin minor tükürük bezlerini örten mukoza üzerinde oluşma eğiliminde olduğuna dair bir izlenim vardır.¹ Hastalığın bu tipi genel görünüm olarak minör aftlara benzer. Ama prodromal belirtileri daha uzun sürer ve daha şiddetli olabilir. Bunlar daha derin, kalkık, düzensiz kenarlı, çapları 1 cm'yi aşan ve minör aftlardan daha ağırlı lezyonlardır. Majör aftöz lezyonlar en sık dudaklar, yumuşak damak ve tonsiller bölgede oluşurlar. Lezyonlar orofarinkse ilerleyerek disfajiye sebep olabilir.^{1,7} Ülserlerin iyileşme süresi 6 haftaya kadar çıkabilir ve iyileşmelerinden sonra skar bırakırlar.³ Ateş, disfaji ve sıkıntı hali nadir de olsa bu duruma eşlik edebilir. MaRAS nadiren doku destruksyonuna sebep olabilir.⁴

Herpetiform Rekürrent Aftöz Stomatitis (HeRAS)

RAS'ın bu tipi ilk defa 1960'da Cooke tarafından tarif edilmiştir.³ Herpetiform aftöz ülserler çok nadirdir ve tüm aftöz lezyonların yaklaşık %5-10'unu oluştururlar.^{1,2,7} Bunların Herpes Simplex Virus (HSV)'un sebep olduğu ülserlerden ayırt edilmesi gerekir. RAS'ın bu tipinde, sitolojik smearlar HSV için negatiftir.^{2,3} Herpetiform terimi, lezyon HSV'nin intra oral lezyonlarına benzediği için kullanılmaktadır. Multiple, 5–100 adet, 1–3 mm çaplı, yuvarlak, ağırlı, herpes simplekse benzeyen lezyonlar görülür. Bu küçük gruplaşmış lezyonlar birleşip daha büyük ülserler oluşturma eğilimindedirler ve klinik olarak diğer oral veziküloülseratif lezyonlara benzerler. MiRAS'a benzer şekilde bunlar da 10–14 gün içerisinde iyileşme eğilimindedirler. Nadir vakalarda skar bırakabilirler.¹ Herpetiform tip RAS'ın diğer tiplerinden daha geç yaşlarda başlar ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülür.^{1,2,8}

Hastalık klinik seyrine göre *basit* veya *kompleks* olarak da incelenebilir.⁶ *Basit* form; yıl içinde uzun bir ülsersiz periyot ile birlikte minör, majör veya herpetiform tiplerin görülebildiği formdur.^{1,6} *Kompleks* form; eski lezyonlar iyileşirken yenilerinin oluştuğu ve sürekli bir hastalık aktivitesinin olduğu formdur.¹ Jorizzo kompleks aftları Behçet hastalığı olmaksızın, multiple (≥ 3), rekürrent oral ve genital aftlar olarak tanımlamıştır.⁶

RAS'ın Evreleri

RAS'ın klinik seyri üç evreye ayrılabilir:

1. Prodrom Safhası: Aftöz lezyon oluşmadan 24–48 saat önce oluşacağı bölgede bir yanma hissi görülür. Mikroskopik olarak mononükleer hücreler epitele penetre olmaya başlar ve ödem gelişir. Daha sonra ağrı artar, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokalize vaskülit sonucu papül oluşur.¹
2. Ülseratif Safha: Ağırlı papül ülserleşir. Fibröz bir membranla örtülü ülser yatağı başlıca nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltredir.¹ Bu safha birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir.
3. İyileşme Safhası: Ağrıda belirgin bir azalmayla birlikte epitelyal rejenerasyon ve ülserin iyileşmesi başlar. Diğer oral yaraların iyileşme hızıyla karşılaştırıldığında RAS'ın



reepitelizasyonu daha uzun sürer. Ülserlerde yoğun lenfosit infiltrasyonu olması bu uzun sürede rol oynar.

RAS'ın Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda travmatik lezyonlar, malin lezyonlar, ilaç reaksiyonları, vezikülobülöz hastalıklar, hematolojik bozukluklar, gastrointestinal sistem (GIS) hastalıkları, vaskülitler ve enfektif hastalıklar sonucu oluşan ülseratif veya lokal eroziv durumlar bertaraf edilmelidir. Eroziv oral lezyonlar görünümünden veya bazen kendiliğinden iyileşmelerinden dolayı sıklıkla aftöz lezyonlarla karıştırılabilirler.

Herpes simplex kolaylıkla RAS ile karışabilir. RAS vezikül olarak başlamaz.² HSV lezyonları ise 3 mm'den küçük kümeleşme eğiliminde veziküller olarak başlarlar. RAS büyük bir sıklıkla dudak veya yanak mukozası gibi hareketli mukoza bölgelerinde görülürken, Herpes simplex genellikle diş eti gibi periosta bağlı mukoza bölgelerinde görülür.⁹

Behçet Sendromunda RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir. Ama tam bir fiziksel muayene teşhisin doğrulanmasına yardım edecektir. İlk defa 1937'de Türk dermatolog Hulusi Behçet tarafından "Rekurrent Oral Aftöz ülserler, genital ülserler ve hipopiyon üveitis" olarak tanımlanan¹⁰ Behçet hastalığı oral, genital ve oküler tutulumla görülen sebebi bilinmeyen bir vaskülitir³ Oral lezyonlara benzer şekilde genital lezyonlar da ülseratifdir. Oküler belirtiler ise körlüğe kadar gidebilen üveitis ve iritistir. Behçet hastalığı ve kompleks aftlar klinik olarak karıştırılabilir.^{6,10}

Coxsackievirus A₂, A₄, A₆, A₈ ve A₁₀ da RAS'a benzer şekilde ülseratif lezyonlar oluşturur. Ama bunların sebep olduğu ülserler posterior oral kavite ve orofarinkste oluşma eğilimindedirler ve HSV'nin sebep olduğu ülserler gibi önce vezikül olarak başlarlar. El-ayak-ağız hastalığı Coxsackievirus A₁₆'nın sebep olduğu bir hastalıktır. Bu hastalıkta da RAS'ın aksine ülserler önce vezikül olarak başlar ve bu hastalıkta görülen el ve ayak lezyonları RAS'ta görülmez.^{3,11}

Pemfigus vulgaris vakalarının %50'sinden fazlası deri lezyonlarından önce oral lezyonlarla başlar ve bu oral lezyonlar uzun bir süre için hastalardaki major tutulum olabilir.¹² Pemfigus vulgarisin oral lezyonları vezikül veya bül olarak başlar, daha sonra rüptüre olur ve ülserleşir.^{3,12} Bu lezyonlar kalıcı olarak

bilinirler. Bazen RAS'a benzer şekilde daha sonra tekrarlamak üzere kendiliğinden iyileşebilirler.¹² RAS'ın ilk ortaya çıktığı dönem tipik olarak hayatın 2. dekadı iken, pemfigusta ülserasyonlar daha ileri yaşlarda başlar.

Crohn hastalığı ve sistemik lupus eritematosus da rekurrent oral ülserasyonlarla birlikte görülürler, ama bu hastalıkların ekstraoral tutulumları da vardır.^{3,13}

Primer sifiliz, oral seksle bulaşan, şankr denilen ağrısız oral ülserlerle karakterizedir.

Eritema multiforme, oral kavitede ülser olarak başlamaz, kırmızı plak olarak başlar ve asıl hedef lezyonları deridedir.³

Büllöz pemfigoid, genelde 60 yaş üstünde görülür. Kolların iç kenarlarında ve fleksör yüzlerinde, aksillada, kasıklarda ve karında büller oluşur.³

Tüberkülozun oral ülserleri de aftöz lezyonlarla karışabilir. Ama tüberküloz ülserlerinin histopatolojisinde granülomatöz bir lezyon görülür ve bu hastalarda tüberküloz testleri pozitifdir.

Ayrıca sekonder olarak enfekte olan majör aftöz ülserler oral malinitelere benzeyebilir. Şüphelenilen durumlarda teşhis biyopsi alınarak doğrulanmalıdır.

RAS'ın Teşhisi

RAS'ın teşhisi, sağlıklı bir kişide anamnez ve klinik kriterlere göre yapılabilir. RAS hastalarının sadece %7'sinde anormal hematolojik bulgular olmasına rağmen^{1,14}, kanla ilgili herhangi bir etiyolojik faktörün elimine edilmesi isteniyorsa tam kan sayımı ve hematolojik değerlendirme yapılabilir.

RAS'ın teşhisi için herhangi bir klinik veya laboratuvar metodu yoktur. Biyopsi teşhis için yararlı değildir. Eğer biyopsi yapılırsa, yoğun lenfositik infiltrasyon, makrofaj ve polimorf nükleuslu lökositlerin baskın hücre tipi olduğu vasküler dilatasyondan oluşan nonspesifik bir ülserasyon görülür.¹⁻⁵ Ama teşhisten emin olunamadığında, özellikle oral kanser veya vezikülobülöz bir hastalıktan şüphelenildiğinde biyopsi tavsiye edilir.

RAS'ın Etiyolojisi

Yapılan birçok araştırmaya rağmen RAS'ın kesin bir etiolojisi bulunamamıştır. Muhtemelen birçok predispozan faktör ve immunolojik temelle birlikte



etiolojisi multifaktöryeldir. RAS'ın etiolojisinde rol alan predispozan faktörler aşağıdaki gibidir.

RAS'ın Etiolojisinde Rol Alan Predispozan Faktörler

Travma: Isırma, sert yüzeyli yiyecekler, diş fırçalama veya anestetik enjeksiyonlar gibi minor travmatik olaylar, RAS hikâyesi olan hassas kişilerde aftöz ülserleri alevlendirebilir. Sert yüzeyli yiyecekler mukozada abrazyona sebep olarak, bakterilerin veya allerjenlerin girişini kolaylaştırabilir. Dişsiz hastalarda protez travmalarına rağmen, RAS çok nadirdir. Bunun sebebi hastaların ilerlemiş yaşı ve protezlerinin neden olduğu artmış keratinizasyon olabilir.

Stres: RAS hikâyesi olanlarda emosyonel stres RAS episodlarının gelişimini provoke eder. Ship¹⁵ öğrencilerin sınav zamanlarında, günlük yaşamlarına göre aftöz ülserlerin sıklığında artış olduğunu rapor etmiştir. Bazı RAS hastalarının antidepresan tedaviden yarar görmelerine rağmen, aftöz bir uyarıcı olarak stresin kesin mekanizması net değildir.

Mikrobiyal faktörler: Uzun bir süre boyunca RAS'ın sebebi olarak mikrobiyal ajanlar düşünülmüştür. RAS ve oral streptokoklar arasında bir ilişki olduğu kabul edilmiştir. Önceleri oral streptokokların RAS patogeneğinde direkt patojen olarak veya oral mukozayla çapraz reaksiyon gösteren antikorların oluşumunda antijenik stimulan olarak rol aldığı düşünülmekteydi. 1963'de bir aftöz ülserden *S. sanguis* izole edilmiştir.² Ama daha sonra bunun *S. mitis* olduğu bulunmuştur.¹⁶ Daha sonraki araştırmacılar RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında belli oral streptokoklara karşı yükselmiş antikor seviyeleri bulmuşken², bazı araştırmacılar da bununla çelişen sonuçlar bulmuşlardır.⁵

Dental plaklarda ve sağlıklı kişilerin tükürüklerinde de izlenebilen *Helicobacter pylori*'nin oral ülserasyonların ve RAS'ın sebebi olabileceği düşünülmüştür. Bazı araştırmacılar RAS lezyonlarında *H. pylori* saptamışken^{5,17}, bazı araştırmacılar da RAS ve *H. pylori* arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.^{2,5,18}

Ayrıca aftöz ülserlere herpes familyasından latent bir virusun aktivasyonunun sebep olduğuna dair hipotezler de vardır. Tüm RAS hastalarının yaklaşık 1/3 ünde pozitif anti HSV (Herpes-Simpleks-Virüs) antikor titreleri bulunmuştur. Ama RAS'lı hastalardan elde

edilen smearlarda ve biyopsi örneklerinde HSV antijenleri bulunamamıştır.^{1,5} RAS'lı hastalarda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında Varicella-Zoster-Virüs (VZV) ve sitomegalovirüse (CMV) karşı artmış IgM titreleri bulunmuştur.^{5,19} Fakat oral ülser biyopsilerinde VZV çoğaltılmamış ve smearların hiçbirinde VZV antijeni saptanamamıştır. HHV-6 ve HHV-7 ve RAS arasında belirgin bir ilişki bulunamamıştır.²⁰

Sonuç olarak mikroorganizmaların RAS'ın etiolojisindeki rolleri tartışmalıdır. Aftöz ülseratif lezyonlar genelde antibakteriyel veya antiviral tedavilere cevap vermeseler bile topikal veya sistemik steroidlere veya diğer immunsupresif ilaçlara cevap verebilirler. Bu da aftöz ülserlerin non-enfeksiyöz enflamatuvar mekanizmanın bir sonucu olduğunu düşündürür. Yani, viral veya bakteriyel tutulum RAS için immun bozukluk yanında sekonder bir fenomen olarak düşünülebilir, etiolojik bir faktör değildir.

Ailesel Eğilim: RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü olduğu gösterilmiştir.¹ RAS hastalarının %42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS vardır.^{1,7} Çocuklarda hastalığın seyri ebeveynlerin hiçbirinde, birinde veya her ikisinde olmasından etkilenmektedir. Ailesel hikâyesi olmayanlarla karşılaştırıldığında, pozitif bir aile hikâyesi olanlarda ülserler daha erken yaşlarda başlar ve semptomlar daha ciddi olabilir. Bu ailesel ilişki genetiğin RAS'ın morbiditesi üzerine etkisinin olduğunu gösterir.

Yiyecekler: Bazı yiyecekler ve koruyuculara karşı hassasiyetin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normal popülasyonla karşılaştırıldıklarında RAS hastalarında yiyeceklerle ilişkili antikorların oranları belirgin biçimde daha yüksektir. RAS hastalarında atopi için istatistiksel olarak belirgin bir artış bulunmuştur.²¹ Çikolata, kahve, yer fıstığı, tahıllar, badem, çilek, peynir, domates gibi yiyecekler oral ülserasyonlarla ilişkili olabilir. Ayrıca tuzlu ve baharatlı yiyeceklerin RAS'ı alevlendirdiğine dair gözlemlerimiz de mevcuttur. Diyet değişiklikleri nadiren RAS'ın normal seyrini değiştirir.^{3,22} Yiyecek hassasiyeti RAS için sadece ilave bir hazırlayıcı faktör olarak düşünülebilir, etiolojik bir faktör değildir.

İlaç Reaksiyonları: Aftöz benzeri lezyonlara sebep olabilen ilaçlar; kaptopril, altın tuzları, nikorandil, niflumik asit, fenindion, fenobarbital, piroksikam ve sodyum hipoklorittir.² Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar genital ülserler veya oral

ülserlere sebep olabilirler.^{2,8,23} Aftöz ülserler ve beta-blokerler arasında da bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.^{2,24} Bir K kanal aktivatörü olan Nikorandil kullanımında RAS'a benzer oral ülserasyonlar görülebilir.^{1,2,8,25} Bu ilacı kullanan hastalarda başta dil olmak üzere gingival, labial ve bukkal mukozada ve boğazda major afta benzer ülserlerin oluştuğu görülmüştür. Ama bu ülserler RAS'ın aksine rekürrent değildir ve ilaç kesildiğinde kaybolurlar.

İmmün Bozukluklar: RAS'lı hastaların hücrel immunitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. RAS'lı hastaların periferik kanlarında artmış CD8+ (baskılayıcı T lenfosit) ve azalmış CD4+ (yardımcı T lenfosit) seviyelerine rastlanır. İmmün sistemi baskılanan ve CD4 seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major afta benzeyen ülserler oluşma eğilimindedir.¹ Yine, immün sistemlerinde belirgin bir bozukluk olan HIV pozitif kişilerde hastalığın gelişmesine paralel olarak ciddi ülserasyonlar oluşur. RAS'lı hastalarda immunoglobulin (Ig) seviyeleri de araştırılmış ve bunlardan elde edilen sonuçlar RAS'ın humoral immunitayla de ilişkisi olabileceğini düşündürmüştür.^{1,2,5,26}

Hormonal Dengesizlik: Östrojen ve progesteron seviyelerinin RAS için etiyolojik bir faktör olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. RAS episodları ve menstrual siklus arasında bir ilişki olduğuna dair teoriler olmasına karşın RAS ve menstrual siklus arasında herhangi bir ilişki olmadığını gösteren epidemiyolojik çalışmalar da vardır.¹⁻³ Oral kontraseptif kullanan hastalarda ve hamile hastalarda aftöz lezyonlarda remisyon olduğu bulunmuştur.^{1,2,7} Ama doğumdan sonra ülserlerin tekrar alevlendiği gözlenmiştir. Kadınların %10'unun ilk RAS episodlarını 50-59 yaşları arasında geçirmelerine rağmen RAS ve menopoza arasında herhangi bir ilişki kesin olarak kanıtlanamamıştır.²

Sigara: Sigaranın RAS üzerine önleyici bir etkisi vardır. Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olmasına rağmen, sigara ve RAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki bulunmuştur.^{1,2,27,28} Sigaranın bu önleyici etkisi muhtemelen oral mukozada sebep olduğu keratinizasyonla ilişkilidir. Keratin tabakası, travma ve bakteriyel penetrasyon dahil çeşitli uyarıcı etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak davranır. Nikotinin RAS ve enflamatuvar

barsak hastalıkları üzerine faydalı bir etkisi olduğu rapor edilmiştir. Nikotin içeren tabletlerin ülserleri kontrol altına aldığı gösterilmiştir.^{1,2,27,28}

RAS ile ilişkili sistemik bozukluklar

RAS ile ilişkili olduğu düşünülen sistemik durumlar şunlardır; Behçet Sendromu^{7,8,10,29,30}, Reiter Sendromu¹, Hematinik Eksiklikler^{1,2,8,31}, GİS Hastalıkları^{1,2,32}, MAGIC (Enfekte kırık ile birlikte oral ve genital ülser) sendromu^{1,8,33}, PFAPA (Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit) sendromu^{1,8,34}, Sweet's sendromu^{1,8} ve Siklik nötropenidir^{1,8}.

RAS'ın İmmunopatogenezi

RAS, fiziksel injüriler ve enfeksiyon ajanlarına karşı mekanik ve immunolojik olarak ilk savunma basamağı olan oral mukozada başlayan enfeksiyöz olmayan bir hastalıktır. RAS'ın karakteristik histolojik özellikleri vasküler dilatasyon, enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epitelyal ülserasyondur.^{1-3,5} Ülserlerin kenarlarındaki damar dışı eritrosit infiltrasyonu, damar duvarlarında da bozukluk olduğunun belirtisi olabilir.

Bu enflamatuvar süreçteki baskın hücreler %80'lik bir oranla T lenfositlerdir. T lenfositler, keratinositler arasında adhezyon kaybı ve epitelyal hücrelerin apoptik lizisleri sonucu oluşan epitelyal antijenlere karşı organizmanın gösterdiği immunolojik cevapta rol alırlar.^{1,5} Bu süreç muhtemelen henüz bilinmeyen eksojen veya endojen antijenik bir stimülasyonun keratinositleri stimüle etmesi sonucu oluşur. Stimüle olan keratinositler T hücreleri sekresyonunu stimüle eder. Aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler de oral epitelyal hücrelere olan sitotoksik etkileriyle epitel hasarına sebep olurlar.^{1,5} RAS'lı hastalardan alınan lenfositlerin oral epitelyal hücrelere karşı direkt sitotoksiteleri olduğu gösterilmiştir.² Ayrıca, RAS hastalarında hastalığın erken basamağında antikora bağımlı hücrel sitotoksik aktivitede (ADCC) belirgin bir artış vardır.^{1,35}

Bu immunolojik destrüktif süreçte T lenfositlerin yanında fagositik mononükleer hücreler ve nötrofiller de dahil olmuştur. Makrofajların sayısı artmıştır. Mast hücreleri, nötrofiller, fagositler ülser tabanında %20'lik bir oranda bulunmuştur.^{1,36} Aftöz ülserleri olan bireylerin oral mukozalarında, sağlıklı bireylerin oral mukozalarından daha fazla mast hücresi bulunmaktadır.^{1,2,36} Bu enflamatuvar hücreler aynı



zamanda proteolitik enzimlerin üretiminde de rol oynarlar.

Ayrıca RAS hastalarının lezyon bulunduran mukozalarında interlökin-2 (IL-2) ve Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)- α seviyeleri yüksek, IL-10 seviyesi ise düşük bulunmuştur.³⁷ IL-2 ve TNF- α pro-enflamatuar sitokinlerdir ve RAS'ın aktif basamağında rol alarak remisyon süresini azaltırlar. IL-10 anti-enflamatuar bir sitokin olup, iyileşme sırasında epitelyal proliferasyonu stimüle eder. RAS hastalarında IL-10 seviyesinin düşük olması epitelizeasyonu geciktirir ve ülser süresini uzatır

RAS'ın Tedavisi

RAS'ın hafif seyrettiği birçok hastada herhangi bir tedaviye gereksinim olmaz. Bazı hastalar iyi bir oral hijyen sağlanarak, Sodyum Lauryl Sülfat (SLS) içermeyen ve iritan olmayan doğru diş macunu seçimi ile travmatik doğru fırçalama tekniği ve ağrıya yönelik yapılan palyatif tedavilerle tedavi edilir.^{1,2} Ağrıyı gidermek için benzidamin hidroklorit gibi spreylere veya gargaralar kullanılabilir. Ama ciddi vakalarda %2'lik lidokain jel veya dilüe edilmiş gargara formu daha etkilidir.^{1,7}

Her ay multiple RAS episodlarıyla ciddi ağrıları ve beslenme problemi olan hastalar ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. RAS'ın kesin sebebi bilinmediği için günümüzde RAS için uygulanan herhangi bir küratif tedavi yoktur. Tedavinin ana amaçları; ağrı semptomlarının giderilerek hastanın düzgün beslenmesine yardımcı olmak, lezyon süresini kısaltmak ve rekürrens sıklığını azaltmaktır.^{1,2,7} Tedavi yaklaşımı anamneze, hazırlayıcı faktörlere, ağrının şiddetine, rekürrenslerin sıklığına ve hastanın ilaç toleransına göre değişir.

Tedaviye başlanmadan önce hastalığın başlamasına sebep olabilecek muhtemel predispozan faktörler dikkate alınmalıdır. Tam kan sayımı, serum folik asit, ferritin, B-vitamin seviyeleri gibi tetkikler yapılabilir. Yetmezlik durumlarında uygun replasman tedavileri yapılmalıdır.^{1,7}

Glukokortikoidler ve antimikrobiyal ajanlar RAS'ın tedavisinde en sık kullanılan preparatlardır.^{1,2,7} Bu ilaçlar topikal kremler, ağız gargaraları, intralezyonel enjeksiyonlar şeklinde veya sistemik olarak kullanılabilirler. Topikal kortikosteroidler RAS hastalarında aftların oluşumuyla ilişkili olan enflamatuar süreci sınırlandırmak için kullanılır. Kortikosteroidler

direkt olarak T lenfositler üzerine etki ederek RAS'ın immunopatogenezinde rol alan alerji, travma ve mikroorganizmalar gibi faktörlere karşı oluşan immun cevabı baskırlarlar. RAS tedavisinde etkinliği gösterilen topikal glukokortikoidler fluosinonid, triamsinolon ve klobetasoldür.^{2,38,39} Topikal kortikosteroid kullanımında süper enfeksiyonlara dikkat edilmelidir. Çünkü topikal kortikosteroid kullanımı pseudomembranöz kandidaya sebep olabilir. Ağız hijyeni üst düzeyde tutulmalıdır. Eğer hasta topikal steroid kullanamıyorsa veya ülser çok büyükse steroidler gargara olarak da kullanılabilir.³⁹

RAS tedavisinde antimikrobiyal ajanlar, mikrobiyal kontaminasyonu ve sekonder enfeksiyonları kontrol etmek için kullanılır. Tetrasiklinli ağız gargaraları ülser süresini, büyüklüğünü ve ağrıyı azaltır. Tetrasiklinli gargaralar sadece sekonder enfeksiyonları önlemekle kalmaz aynı zamanda kollejenaz aktivitesini de inhibe eder.^{2,7,38,39} RAS'ın rekürrens sıklığına herhangi bir etkisi yoktur.

Bazı çalışmalar klorheksidin glukonat içeren gargaraların RAS hastalarında ülser sayısını azalttığını göstermiştir. Fakat bunu doğrulamayan çalışmalar da vardır.^{2,38,39} Klorheksidin kötü bir tadı vardır. Ayrıca dişlerde ve dilde kahverengi boyanmaya sebep olabilir.

RAS'ın ciddi seyrettiği, ülserlerin biri iyileşirken yenilerinin olduğu hastalarda topikal tedaviler yeterli olmayabilir. Bu durumda sistemik tedaviler uygulanır. Bunun için prednisolon en sık kullanılan ilaçtır.^{1,2,7,38,39} Prednisolonun sistemik uygulama süresini kısaltmak için kombine olarak topikal uygulamalar da yapılabilir.^{2,39} Yine hastanın oral hijyeni üst düzeyde olmalıdır. Ayrıca prednisolon azathiopirin gibi diğer immunsupresif ajanlarla kombine edilebilir. Sistemik tedavide kullanılan diğer ilaçlar levamisol ve thalidomidtir. Levamisolun RAS semptomlarını iyileştirdiği bildirilmiştir.^{2,39} Thalidomid ise toksik etkilerinden dolayı tavsiye edilmemektedir. RAS tedavisinde kullanımı araştırılan diğer anti-enflamatuar ilaçlar kolşisin, siklosporin, pentoksifilin, azelastin ve dapson gibi ajanlardır.^{2,38,39}

Kaynaklar

1. Scully C, Gorsky M, Nur FL. Aphthous Ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15: 185-205.



2. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinnen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int. J. Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-234.
3. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am. J. Otolaryngol* 2000; 21: 389-393.
4. Porter SR, Leao IC. Review article: Oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment. Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306.
5. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
6. Letsinger J.A, McCarty M.A, Jorizzo J. L. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 500-508.
7. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2003; 18: 949-962.
8. Porter SR, Hegarty A, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology* 2000; 18: 569-578.
9. Raborn GW, Grace MG. Recurrent herpes simplex labialis: selected therapeutic options. *J Can Dent Assoc.* 2003;69(8):498-503.
10. Ghate JV, Jorizzo JL, Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1): 1-18.
11. Armstrong RB. Cutaneous aids in the diagnosis of oral ulcers. *Laryngoscope.* 1981;91:31-37.
12. Femiano F, Gombos F, Nonziata M, Esposito V, Scully C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* 2005; 34: 508-510.
13. Rodu B, Mattingly G. Oral mucosal ulcers: Diagnosis and Management. *J Am Dent Assoc.* 1992; 123: 83-86.
14. Porter SR, Kingsmill V, Scully C. Audit of diagnosis and investigations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993; 76: 449-452.
15. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000;31(2):95-112.
16. Hoover CI, Greenspan JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A₂₊₃ hot from recurrent aphthous ulceration in man. *Arch Oral Biol* 1983; 28(10): 917-922.
17. Birek C, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 197-203.
18. Shimoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci* 2000; 42: 225-229.
19. Pederson 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): 64-68.
20. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med.* 1997; 26(4): 192-197.
21. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):469-70.
22. 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; 156: 33-38.
23. Heally CM, Tornhill MH. An association between recurrent orogenital ulceration and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 46-48.
24. Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2000; 143: 1261-1265.
25. Boulinguez S, Sommet A, Bedane C, Viraben R, Bonnetblanc JM. Oral nicorandil-induced lesions are not aphthous ulcers. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 482-485.
26. Sistig S, Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis.* 2002; 8: 282-286.
27. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroğlu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 358-360.



28. Atkin PA, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.* 2002; 8: 173-176.
29. Gündüz K, Öztürk G, Sözüment EY. Erythrocyte superoxide dismutase, catalase activities and plasma nitrite and nitrate levels in patients with Behçet disease and recurrent aphthous stomatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2004; 29: 176-179.
30. Krause I, Rosen Y, Kaplan I. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med.* 1999; 28: 193-196.
31. Pişkin S, Sayan C, Durukan N, Şenol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002; 16: 66-67.
32. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut.* 1980; 21(3): 223-226.
33. Imai H, Motagi M, Mizuki N. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome) : a case report and literature review. *Am J Med Sci.* 1997; 314(5): 330-332.
34. Çiftçi E, Özdemir H, İncesoy S, İnce E, Doğru Ü. Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) sendromlu bir olgu. *Türk Pediatri Arşivi* 2004; 39: 36-40.
35. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA, Talal N. Antibody- dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthoous ulceration. *Clin Exp Immunol.* 1981; 44: 603-610.
36. Pederson A, Hougen HP, Kenrad B. T lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 1992; 21: 176-180.
37. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medical herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med.* 2003; 32: 206-214.
38. Casiglia JM. Recurrent aphthous stomatitis: etiology, diagnosis, and treatment. *Gen Dent.* 2002;50(2):157-166.
39. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc.* 2003;134(2):200-207.

Yazışma Adresi

Dr. Fatma ÇAĞLAYAN

Atatürk Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı,

Erzurum

e-mail: fcagla@gmail.com

