

Tekrarlayan Aftöz Ülserler: Güncel Yaklaşımlar ve Kavramlar

RECURRENT APHTHOUS ULCERS: CURRENT APPROACHES AND CONCEPTS

Hasan HATİPOĞLU¹, Müjgan GÜNGÖR HATİPOĞLU²

¹Dumlupınar Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji

²Dumlupınar Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi

ÖZET

Tekrarlayan aftöz ülserler toplumda oldukça sık izlenmektedir. Etiyolojisi günümüzde henüz tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik, hematolojik ve mikrobiyolojik nedenlerin klinik tablonun gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir. Lokal travma, stres, hormonal değişiklikler gibi faktörlerin de bu tablonun oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmektedir. Tekrarlayan aftöz ülserlerin tedavi yaklaşımında birçok yöntem önerilmektedir. Ancak günümüzde tedavinin temeli ağrının kontrol edilmesi, iyileşmeyi hızlandırmak ve ortaya çıkış sıklığını azaltmaya çalışmaktır.

Bu derlemede güncel literatür çerçevesinde tekrarlayan aftöz ülserlerin klinik bulguları, nedenleri ve tedavi seçenekleri gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Oral, aftöz stomatit, etiyoloji, tedavi

SUMMARY

Recurrent aphthous ulcers are one of the most common oral mucosal disorders. Etiology of recurrent aphthous ulcers remains unknown. Genetic, immunologic, hematological and microbial factors are potential etiologic factors. Local trauma, stress and hormonal changes are suggested to be responsible in the formation of recurrent aphthous ulcers. Many treatment modalities are proposed for the management of aphthous ulcers. Treatment goals include pain control, promote healing, duration and reduce frequency of the ulcerative lesions.

In this article of current literature, clinical aspects, causes and treatment options of recurrent aphthous ulcers are reviewed and discussed.

Key words: Oral, aphthous stomatitis, etiology, therapy

Hasan HATİPOĞLU

Dumlupınar Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji
KÜTAHYA

GENEL ÖZELLİKLER

Tekrarlayan Aftöz Ülserler (TAÜ), klinik olarak yuvarlak veya ovoid şekilli, nekrotik odaklı, zemini gri veya sarı renkli, kenarları oldukça iyi sınırlı, kenarlarında kızarıklık bulunan, tek veya çok sayıda ağrılı ülserler şeklinde görülebilir. TAÜ klinik olarak üç alt grupta incelenebilir.

Bunlar minör, majör ve herpetiform tekrarlayan aftöz ülserlerdir (1,2). Minör lezyonlar çapı 1 cm'den küçük olan, sığ, skar oluşumu olmaksızın yaklaşık 1-2 hafta içinde iyileşme gösteren lezyonlardır (Resim 1). Bu lezyonlar orta şiddetli bir ağrı oluşturabilirler. Majör lezyonlar çapı 1,0 cm'den büyük, derin olan lezyonlardır. Bu lezyonların

iyileşmesi skar dokusu ile yavaş (6 haftaya kadar) olmaktadır. Majör form ülserlere ateş ve halsizlik şeklinde bulgular eşlik edebilir. Genelde puberte sonrasında izlenir (3). Herpetiform aftöz ülserler genelde çok sayıda (>10 adet), 1-2 mm çapında papül yapısı ile karakterizedir. Bu tür lezyonların başlangıcı daha ileri yaşlarda olmaktadır. İyileşme süreci yaklaşık 7 -30 gün arasındadır (2,4). Adının herpetiform olmasına karşın bu lezyonlardan Herpes Simplex Virüs (HSV) kültürde üretilmez. Yapısı nedeniyle lezyonlara bu isim verilmektedir (4). Minör form en sık (%75 - %85) izlenir. Bunu sırasıyla majör (%10 - 15) ve herpetiform (%5-10) grubu ülserler izler (3). Minör aftöz ülserler sıklıkla ağzın non-keratinize bölgelerinde (bukkal, labial ve ağız tabanında) izlenirken, majör aftöz ülserler ise daha çok dudak, dil, yumuşak damak bölgelerinde görülür. Herpetiform aftöz ülserler oral kavitenin her bölgesinde izlenebilir (4).



Resim 1. En sık izlenen TAÜ türü: Minör form TAÜ

EPİDEMİYOLOJİ

TAÜ'lerin toplumlarda %10-20 oranında etkilendiği öne sürülmektedir (5). TAÜ'in özellikle Kuzey Amerika'da yoğun bir şekilde izlendiği bildirilmiştir (6). İsveç'te gerçekleştirilen değerlendirmelerde aftöz lezyonlar %2 gibi bir oranda izlenirken, tıbbi öyküsünde TAÜ'ye işaret eden lezyonların varlığını bildirenlerin oranı %17,7 olarak belirlenmiştir (7). Araştırmalarda aftöz lezyonların görülme

sıklığı ile ilişkili olarak Slovenya'da %9,7, Malezya'da %5,7, Türkiye'de %1,2 ve %2,3 oranları bildirilmiştir (8-11). Meksika'da değerlendirilen bir popülasyonda minör aftöz lezyonların sıklığı 8.58/1000 kişi olarak belirlenmiştir (12).

TAÜ'ler, her yaşta görülebilmektedir. Bu klinik tablodan etkilenenlerin birçoğu sistemik açıdan sağlıklı bireylerdir. Genel kanı lezyonların ortaya çıkışı çocukluk çağında olurken, yaş ile birlikte görülme sıklığında azalma izlenmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir araştırmada, 5 -17 yaş aralığındaki çocukların %1,23'ünde TAÜ'nün görüldüğü, öykülerinde TAÜ benzeri lezyonları geçirmiş olan çocukların oranı da %37 olarak belirtilmiştir (14). İtalya'da 0 -12 yaş grubundaki 10.128 çocukta aftöz ülserlerin oranı %14,8 olarak belirlenmiştir (15). Ülkemizde Düzce ve yöresinde yapılan bir çalışmada, 13-16 yaş grubu aralığındaki öğrencilerin %3,6'sında aftöz lezyonlara rastlanılmıştır (16). Doğumdan 2 yaşına kadar TAÜ'nün görülme sıklığı ülkemizde %0,67 olarak saptanmıştır (17). TAÜ prevalansında 5-10 yaşlarda ciddi bir artışın olduğu yönündeki bilgiye literatürde rastlamak olasıdır (18). Ancak genel kanı TAÜ'nün görülme sıklığının genç bireylerde 10-19 yaş aralığında üst düzeylerde seyrettiği yönündedir (19). Üst ve alt sosyo-ekonomik gruplardaki çocukların karşılaştırıldığı çalışmalarda, TAÜ benzeri lezyonların görülme sıklığının üst sosyoekonomik grupta yer alan çocuklarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (20, 21). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Sivas yöresinde 40 yaş üstü bireylerde aft oranı %2,9 şeklinde gözlemlenmiştir (22). Tayland'da 60 ve üzeri yaşta bireylerde aftöz ülserasyon görülme oranı %1 olarak belirtilmiştir (23).

TAÜ, erişkin kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla izlenmektedir (24,25). Beyaz ırkta, siyah ırka göre 3 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (14).

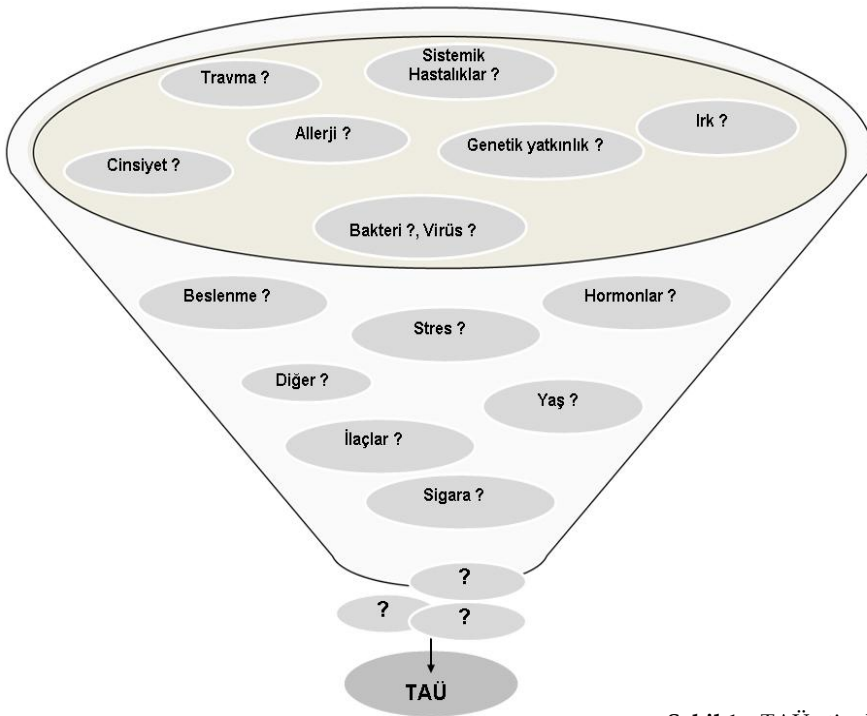
Yukarıdaki sunulan bilgilerden de yola çıkılarak görüleceği gibi çok sayıda ve farklı verilerin bulunması verilerin yorumlanmasında bazı zorlukları beraberinde getirmektedir. Rakamlardaki farklılıklar çalışma yöntemlerinin ve gruplarının farklılık taşımamasından ileri gelmektedir (26).

ETİYOLOJİ

Aftların etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Aftların oluşumuna neden olan tek bir faktörden söz etmek zordur (5) (Şekil 1). Lezyonların gelişmesine zemin hazırlayan ortamların oluşması (travma, sigara, vb.) TAÜ gelişmesini artırabilir (19). TAÜ izlenen bireylerin büyük bir çoğunluğu sistemik açıdan sağlıklı bireylerdir (13). İmmün reaksiyonların ve güçlü kalıtsal faktörlerin etiyojide rol aldığı düşünülmektedir (19). Ailesinde TAÜ öyküsü bulunan bireylerde lezyonların daha erken yaşta ortaya çıktığı ve semptomların daha ağır seyrettiği gösterilmiştir (27). Yine çocuklardaki TAÜ prevalansının, ebeveynlerden biri veya her ikisinde TAÜ mevcut olup olmamasından etkilendiği belirtilmiştir (18). TAÜ'lü bireylerde insan lökosit antijeni (human leucocyte antigen - HLA) sınıf I ve II allelerinin ve HLA haplotiplerinin incelendiği bir araştırmada TAÜ ile HLA antijenleri arasında

önemli bir ilişki ortaya konulamamıştır. Ancak HLA haplotipleri ile TAÜ'ye duyarlılık arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (28).

Yapılan değerlendirmelerde TAÜ varlığında, bağışıklıkta önemli rolü olan ve lenfositlerin bir alt kümesi olan T hücrelerinde oransal değişimlerin meydana geldiği gösterilmiştir (29-31). Sistig ve ark. yapmış oldukları araştırmada CD4 lenfositlerinin oransal olarak TAÜ'lü grupta daha düşük olduğunu göstermişlerdir (32). Akut lezyonların olduğu hastalar ile lezyonların remisyonda olduğu veya kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırma yapıldığında lezyonların akut olduğu TAÜ grubunda düşük düzeyde hücresel spontan göç ve içine alma olayları gözlemlenmiştir. Akut TAÜ'nün olduğu bireylerde doğal öldürücü hücre (Natural Killer- NK) aktivitesinin düşük seviyelerde seyrettiği izlenmiştir.



Şekil 1. TAÜ etiyojisinde yer alan olası faktörler

Bulgular TAÜ'nün Toll-benzeri reseptörler aracılığıyla gelişen bir hastalık tablosu olabileceğini göstermektedir (33). Yapılan değerlendirmelerde TAÜ'ye sahip bireylerin anormal Toll benzeri reseptör -2 yolağı ile anormal yardımcı T 1 hücre yanıtını harekete geçirdiği düşünülmektedir (34). TAÜ'lü bireylerde periferik kan lökositlerince üretilen ve önemli bir sitokin olan tümör nekroz edici faktör- α (Tumour Necrosis Factor alpha-TNF- α) üretimini artmış olduğu gösterilmiştir (35). Tükürükteki TNF- α düzeyleri TAÜ olan bireylerde kontroller göre 2-5 kat daha fazla olarak izlenmiştir (36). Mukozal biyopsilerde sitokin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışmada, TAÜ'li hastaların örneklerinde kontrol grubuna göre artmış interferon gamma, TNF- α mRNA, interlökin (Interleukin- IL) 2 düzeyleri gözlenmiştir. IL-10 mRNA düzeyleri TAÜ'ü bulunan bireylerde, kontrol grubunu oluşturan bireylere göre düşük olarak bulunmuştur (37).

Hematolojik eksiklikler, TAÜ'sü bulunan bireylerin %20'sinde bulunabileceği belirtilmiştir (38). Tekrarlayan aftöz ülserli bireylerde vitamin B₁₂ eksikliğinin daha sık olduğu belirtilmiştir (39,40). Vitamin B₁, B₂ and B₆ eksikliklerin bu tür lezyonların oluşumunda hazırlayıcı faktörler arasında olabileceğine değinilmiştir (41). Düşük folat düzeylerinin de TAÜ üzerinde etkili olabileceği gözlemlenmiştir (42). Erişkin ve çocuk hasta gruplarını etkileyebilen ve TAÜ'ye neden olabileceği düşünülen bir diğer faktör de kandaki azalmış demir düzeyidir (43,44). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, vitamin B₁₂ eksikliği, aile öyküsü ve sigara faktörünün TAÜ oluşumunda etkili olduğu ileri sürülmüştür (45). Görüldüğü gibi TAÜ'sü bulunan bireylerde farklı hematolojik eksiklikler bildirilmesine karşın altta yatan herhangi bir hematolojik eksikliğin olup olmadığının tespit edilmesi bakımından bu tarz taramaların yapılması bilinmeyen tabloların ortaya çıkarılması açısından önemlidir (43,44).

Bazı otörler, mikrobiyolojik mekanizmaların TAÜ oluşumuna neden olabileceğini belirtmektedirler (3,38). Bu açıdan bakıldığında oral streptokokların TAÜ patogeneğinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür (46). Streptokokal antijenlere karşı hücre aracılı immün yanıtın TAÜ lezyonunun karakteristiklerinden biri olduğu düşünülmüştür (47). Ancak, bu görüşü desteklemeyen çalışma

sonuçları da vardır (48,49). *Helicobacter pylori*'nin TAÜ oluşumu ile ilgili bağlantısı olabileceği ileri sürülmüştür (50). Bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da vardır (51,52). Virüslerin de TAÜ etiolojisinde rol alabileceği düşüncesi bu alanda araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. Herpes Virus (HV), Varicella Zoster Virus (VZV), Cytomegalovirus (CMV) ve Epstein-Barr Virus (EBV) konuyla ilgili çalışılan virüs tiplerini oluşturmuştur (53-55). Bu güne dek TAÜ'nün etiolojisinde mikroorganizmaların rolü ile ilgili bilgiler göz önünde tutulduğunda sonuçlara dikkatle yaklaşılmalıdır (38). Ancak bu konudaki çalışmaların artırılması gerekliliği de ortadadır.

Sınırlı sayıdaki makalede hormonal durum ile aft arasındaki ilişkiye değinilmiş olup, menstrüel siklusun luteal fazında bazı kadınlarda tekrarlayan ülserasyonların izlendiği belirtilmiştir (56,57). McCartan ve Sullivan, kadınlarda bu duruma premenstrüel dönemde, gebelikte veya menopozda rastlayamadıklarını belirtmişlerdir (58).

Özellikle küçük çocuklarda fiziksel, kimyasal veya termal travmalar oral ülserlerin oluşumunda başlıca tetikleyici nedenler arasında sayılabilir (19). Yine her yaş döneminde sert bir şekilde uygulanan oral hijyen alışkanlıklarında, sert yiyeceklerin tüketilmesinde ve dental tedaviler sonrasında TAÜ'nün sık görülmesi olasıdır (5,59).

Stres faktörü de TAÜ'nün oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (5). Yapılan değerlendirmelerde TAÜ görülen bireylerde stres ve anksiyete daha fazla oranda izlenmiştir. Ancak psikolojik profiller ve özellikler ile ilgili kayda değer bir ilişkiye rastlanılmamıştır (60). Stresin, yeni TAÜ ataklarının başlamasına aracılık edebileceği bildirilmiştir (61). Öte yandan parafonksiyonel alışkanlıkların stres ile tetiklenebileceğini ve bunun da dudak ve yanak ısırma gibi oral dokuya travma oluşturabileceği de göz önünde tutulmalıdır (59).

Tütün ve tütün ürünleri kullanan bireylerde, TAÜ daha az sıklıkta izlenmektedir. Sigara ve benzerlerinin kullanımının mukozal keratinizasyonu artırdığı belirtilmiştir. Öte yandan bu bireylerde nikotinin etkisinden de söz edilmektedir (59,62). Sigara kullanımının kısıtlanması veya tamamen bırakılması ile TAÜ miktarında belirgin bir artışın izlendiği bildirilmiştir (63).

Bazı ilaçların kullanımı ile aftöz lezyonların ortaya çı-

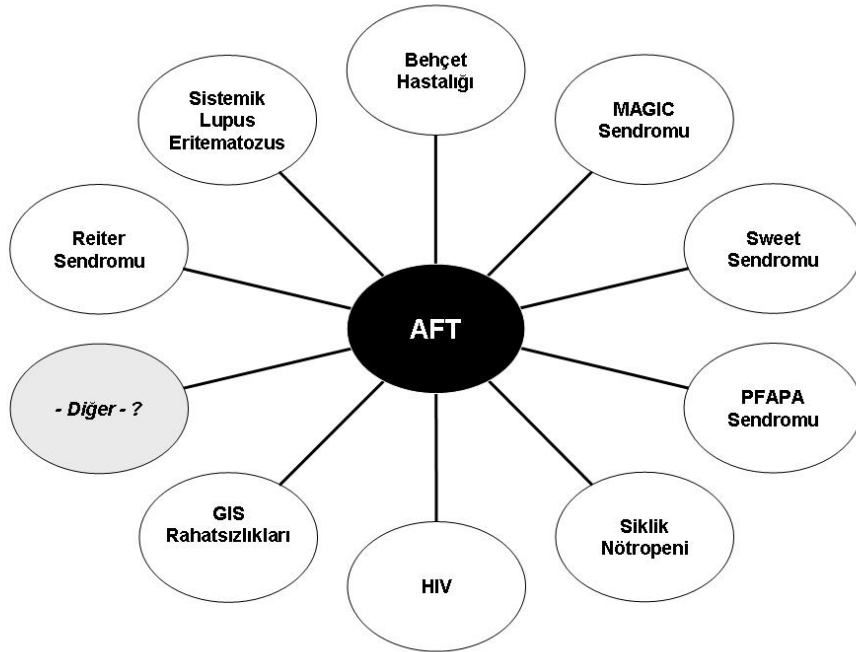
kışı ilişkilendirilmiştir. Bazı antienflamatuar ve beta blokör ilaçların bu lezyonlara neden olabileceği belirtilmiştir (64-66). Potasyum kanal açıcı bir ilaç olan ve angina pectoris tedavisinde kullanım alanı bulan nicorandilin aft benzeri lezyonlara neden olduğu literatürde sıkça rapor edilmiştir (67- 69).

Wright ve ark. gluten, süt ürünleri ve bazı azo boyalarının kısıtlandığı bir diyet ile bazı hastalarda aftöz ülser yakınmalarının önemli miktarda azaldığını bildirmişlerdir (70). Nolan ve ark. ile ülkemizde Gönül ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmalarda bireylerde besin maddesi alerjisi-irritasyon etkenlerinin olası etiyolojik faktörler arasında değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir (71,72).

Diş macunlarda bulunan ve bir sentetik deterjan olan Sodyum Lauril Sülfatın (SLS) kullanımı ile TAÜ üzerine tartışılabilir etkilerinden bahsedilebilmektedir. SLS içeren diş macunlarının TAÜ insidansını artırdığı yönündeki çalışmaların yanısıra; SLS içeren diş macunlarının etkileri-

nin, SLS içermeyenlerden çok farklı olmadığını belirten çalışmalar da vardır (73-76). Besin ve kozmetik endüstrisinin hızlı bir biçimde gelişmesi bazı katkı maddelerinin daha sık kullanılmasına neden olmaktadır. Bu durumun aft ile ilişkili klinik tabloların oluşumunda ciddi bir biçimde araştırma alanı olabileceği yazarlar tarafından düşünülmektedir.

Bazı sistemik hastalıkların varlığında, oral ülserasyonlar izlenmektedir. Bu hastalıklardan bazıları sistemik lupus eritematosuz, Behçet hastalığı, MAGIC (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage - oral-genital ülserler, kıkırdak enflamasyonu) Sendromu, Sweet Sendromu, PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis- periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati) Sendromu, siklik nötrojeni, HIV, Reiters Sendromu ve Gastrointestinal Sistem (GİS) rahatsızlıklarıdır (Crohn Hastalığı, ülseratif kolit, malabsorbsiyon sendromu vb) (2,5,77-84) (Şekil 2).



Şekil 2. TAÜ ve benzeri lezyonlar ili ilişkili olabilen ve ayırıcı tanıda göz önünde tutulması gereken sistemik rahatsızlıklardan bazıları

Hasta tarafından bilinmeyen tabloların ortaya çıkarılması, doğru ve ayırt edici tanı ve tedavinin planlaması bakımından diş hekimi, dermatolog, kulak-burun-boğaz, gastroenteroloji, göz hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, allerji ve dahiliye bölümleri arasında sıkı bir işbirliği olmalıdır (4). Etiyolojisi tam anlamıyla çözilemeyen TAÜ ve benzeri tabloların farklı disiplinler ile birlikte ele alınması, araştırma sonuçlarının, bilimsel yöntemlerin birlikte yorumlanması, kuşkusuz bu konudaki bilgi birikimlerimizi arttıracaktır.

TEDAVİ

TAÜ tedavi yöntemleri günümüzde istenilen sonuçları vermemektedir. Tedavi genelde ampriktir. Bu konu ile ilgili ideal tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmaktadır.

TAÜ tedavisinin günümüzde 4 ana hedefi vardır (4):

1. TAÜ'ün iyileşmesini hızlandırmak ve lezyonları azaltmak,
2. Ülserler neticesinde ortaya çıkan ağrıya yönelik girişim,
3. Hastanın, alması gereken uygun miktardaki besin ve sıvı miktarını sağlamak,
4. Lezyonların tekrarlama ve sayısının azaltılmasıdır.

Genel prensip olarak, hastaların sert besinler (kızartılmış ekmekek, fındık fıstık vb.), asidik yiyecek ve içeceklerden (meyve suları, limon vb), tuzlu-acı besinlerden uzak durması, ayrıca gazlı içecek ve alkol tüketimini sınırlandırılması istenir (85).

TAÜ ve benzer lezyonların tedavisinde topikal ve sistemik seçenekler mevcuttur.

TOPİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bu tedavi seçeneği TAÜ tedavisinde sıklıkla kullanılır, ucuz, güvenilir ve etkilidir. Bu amaçla gargaralar, pomad ve topikal jeller kullanım alanı bulmaktadır (86). Gargaralar arasında klorheksidin glukonat sık kullanım alanı bulur (87). Antiseptik özellik taşıyan bu türdeki gargara ile mikrobiyal kontaminasyonun kontrolü ve sekonder enfeksiyonun önüne geçilmesine çalışılmaktadır. Literatürde başlıca çalışma konusu olmuş topikal uygulamalar;

benzidiamin hidroklorür içeren gargaralar, tetrasiklin gargaraları, minosiklin gargaraları, laktik asid gargaraları, amiloglukosidaz ve glukoz oksidaz içerikli gargaralar, gül (rosa damascena) ekstraktı içeren gargaralar ve topikal siklosporin olmuştur (88-94).

Topikal kortikosteroidler (fluosinonid, triamsinalon, klobetazol, doksimiklin- siyanoakrilat), antienflamatuvar-antialerjik (amleksanoks) ve analjezik ajanlar (lidokain hidroklorid, difenhidramin, diklonin hidroklorid) lokal TAÜ lezyonların tedavisinde kullanım alanı bulmaktadır (4). Özellikle triamsinolonun bu amaçla yaygın kullanımı söz konusudur (95,96).

Topikal olarak kullanılan medikasyonların bir olumsuz yönü de ağızdaki ortamdan etkilenecek şekilde kolaylıkla hedef alandan uzaklaşmasıdır. Dolayısıyla özel ilaç taşıyıcı sistemler ile bu durumun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bu ilaç taşıyıcı sistemler mukozada bir bariyer oluşturarak, bölgenin korunmasına ve ağrı gibi semptomlarının giderilmesine de yardımcı olurlar (97- 99).

Günlük oral hijyen sağlanmasında önemli bir rolü bulunan diş macunlarında da bulunan triklosan maddesinin gargara formundaki preparatların da TAÜ'ün insidansı üzerinde olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir (100). Prostaglandin E2 içeren jel ve azelastin kullanımının TAÜ için olumlu sonuç verdiği görülmüştür (101,102).

Alternatif lokal tedavi seçenekleri arasında, diş hekimliği uygulamalarında kullanım alanı bulan aftın basit bir yara haline getirilmesinde laser ile yapılan müdahaleler de yer almaktadır (103,104). Benzer şekilde koterizasyon yöntemlerinin de TAÜ tedavisinde kullanılabilirliği belirtilmiştir (105,106). TAÜ tedavisinde kriyo-cerahi yöntemlerinin etkileri de tartışılmaktadır (107).

SİSTEMİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Sistemik açıdan hastanın incelenmesi ve alta yatan olası sistemik rahatsızlıkların belirlenmesi gerekmektedir. Daha öncede belirtildiği gibi bazı sistemik rahatsızlıkların ilk bulgusu olarak TAÜ oral bölgede belirebilir. Dolayısıyla multidisipliner bir yaklaşımla klinik bulgular gözden geçirilmeli ve tedavi seçenekleri tartışılmalıdır (4). Yine sistemik tedavi seçeneği olduğunda ilaçların olası yan etkileri mutlaka göz önünde tutularak hasta gözlem al-

tında bulundurulmalıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi hematolojik eksikliklerin, TAÜ oluşumunda yer aldığı düşünülmektedir. Bu nedenle tam kan sayımı, folat, ferritin ve B₁₂ vitamin düzeylerinin incelenmesinin tanıya katkısı olacaktır. Olası eksikliklerin giderilmesi ile hastada rahatlama sağlanabileceği akılda tutulmalıdır (38).

Destek olarak verilen bazı preparatlar da TAÜ'sü bulunan bireylerde olumlu sonuçlar vermiştir. Orbak ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, sistemik olarak 1 ay süresince 220 mg çinko sülfat alımı ile TAÜ'sü bulunan bireylerde olumlu etkiler izlendiğini ve TAÜ tedavisinde çinko sülfatın önerilebileceği belirtilmiştir (108). Bireylerdeki siyanokobalamin-vitamin B₁₂ düzeylerinin yükseltilmesi ile başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir (109,110). Günlük multivitamin desteğinin TAÜ dönemlerinin ve sürelerinin azaltılması bakımından istenilen sonuçları vermediğini belirten araştırmalara da rastlamak mümkündür (111). Tedavide eser elementleri bünyesinde barındıran bitki özlü vitamin desteğinin yararlarının sınırlı olduğu ifade edilmiştir (19).

Sık ve şiddetli bulgular ile seyreden TAÜ olgularda sistemik immünsüpresif tedavi gerekli olabilir. Sistemik olarak gerçekleştirilen ilaç tedavisi seçenekleri arasında uzun yıllardan beri prednison yer almaktadır (38). Literatürde levamizol, kolşisin, talidomid, siklosporin, pentoksifilin, azathiopirin ve metotreksat, dapson, infliximab ve etanercept ile TAÜ'nün üzerine etkisini değerlendiren çalışmalara ve kullanımlara rastlamak mümkündür (85, 112-123).

Görüldüğü gibi TAÜ tedavisinde kullanılan veya kullanılabileceği önerilen birçok sistemik ilaç bulunmasına karşın, TAÜ'nün tedavisinde kullanılan veya yeni geliştirilen ilaçların ciddi anlamda ileri klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

SONUÇ

"PubMed" veri tabanına anahtar kelimeler olarak "recurrent aphthous ulcer" girilmesi ile Mayıs 2012'de 3000'e yakın sonucun varlığı dikkat çekmektedir. TAÜ etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ideal tedavi prosedürü de henüz belirlenmemiştir. Çalışma yöntemle-

rinin farklılıklar göstermesi, verileri yorumlamada zorlukları ortaya çıkarmaktadır. Dolayısıyla hastalara geniş bir perspektif ile bakılmalıdır. TAÜ'ler multidisipliner bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır. Olası etiyojistik faktörlerin çok oluşu, tıp ve diş hekimliğinde disiplinlerarası işbirliğini gerektirmektedir. Bu işbirliği, bireylerdeki TAÜ oluşumunda etkili olan olası etiyojistik faktörlerin doğru olarak belirlenmesini sağlayacak, hastaya gereksiz tedavilerin yapılmasını önleyerek ilaç kullanımını sınırlandıracak ve ideale yakın tedavi protokollerinin oluşmasına zemin hazırlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lehner T. Autoimmunity in oral diseases, with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc R Soc Med* 1968; 61:515-524.
2. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-283.
3. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management *J Oral Pathol Med* 1989;18: 21-27.
4. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31:95-112.
5. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000;21:389-393.
6. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975; 113: 627-630.
7. Axéll T, Henriesson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-125.
8. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000;29:331-335.
9. Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42:15-19.
10. Mumcu G, Cimilli H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis* 2005;11:81-87.
11. Cebeci AR, Gülşahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Ozağ

- B. Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:E272–277.
12. Castellanos JL, Díaz-Guzmán L. Lesions of the oral mucosa: an epidemiological study of 23785 Mexican patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105:79–85.
 13. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200–207.
 14. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States school children: 1986–87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 243–253.
 15. Majorana A, Bardellini E, Flocchini P, Amadori F, Conti G, Campus G. Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:13–18.
 16. Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, et al. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis* 2006;12:553–558.
 17. Yilmaz AE, Gorpelioglu C, Sarifakioglu E, Dogan DG, Bilici M, Celik N. Prevalence of oral mucosal lesions from birth to two years. *Niger J Clin Pract* 2011; 14: 349–353.
 18. 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: 409–412.
 19. Kılıç SS, Demirbaş T. Tekrarlayan Aftöz Stomatit. *Güncel Pediatri* 2005; 4: 107–111.
 20. Axéll T. A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975;3:143–145.
 21. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16: 58–60.
 22. Özeç I, Taşveren S, Yeler D, Kılıç E. Sivas'ta 40 Yaş Üzeri Bireylerde Ağız Mukozası Lezyonlarının Yaygınlığının Değerlendirilmesi Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2008; 11: 10–15.
 23. Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal conditions in elderly dental patients. *Oral Dis* 2002; 8: 218–223.
 24. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 400–406.
 25. Scully C. Aphthae (Aphthous Stomatitis). In: Scully C, editor. *Oral and Maxillofacial Medicine. The Basis of Diagnosis and Treatment*. 1 st ed.China: Elsevier 2004; 194–202.
 26. Furlanetto DL, Crighton A, Topping GV. Differences in methodologies of measuring the prevalence of oral mucosal lesions in children and adolescents. *Int J Paediatr Dent* 2006;16:31–39.
 27. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837–844.
 28. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet* 2008; 35: 427–432.
 29. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 205–208.
 30. Abdel All M, Ayoub A, el Refai M. Phenotypic identification of T lymphocytes subset in recurrent aphthous stomatitis. *Egypt Dent J* 1990; 36: 33–46.
 31. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:75–79.
 32. Sistig S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko J. Natural immunity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2001;30:275-280.
 33. Hietanen J, Häyrynen-Immonen R, Al-Samadi A, Trokovic N, Koskenpato K, Konttinen YT. Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med* 2012; 41:158–164.
 34. Borra RC, de Mesquita Barros F, de Andrade Lotufo M, Villanova FE, Andrade PM. Toll-like receptor activity in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2009; 38:289–298.
 35. Taylor LJ, Bagg J, Walker DM, Peters TJ. Increased production of tumour necrosis factor by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous

- ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 21–25.
36. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, López-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: 33–36.
 37. Buño 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: 827–831.
 38. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12:1–21.
 39. 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: 66–67.
 40. Burgan SZ, Sawair FA, Amarin ZO. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan. *Saudi Med J* 2006; 27:381- 384.
 41. 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: 389–391.
 42. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematologic abnormalities in recurrent oral ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002; 33: 872–877.
 43. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 41–44.
 44. Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 667–673.
 45. Koybasi S, Parlak AH, Serin E, Yilmaz F, Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 229–232.
 46. Francis TC, Oppenheim JJ. Impaired lymphocyte stimulation by some streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis and rheumatic heart disease. *Clin Exp Immunol* 1970; 6: 573–586.
 47. Donatsky O. A leucocyte migration study on the cell-mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand C* 1976; 84: 227–234.
 48. Hoover CI, Olson JA, Greenspan JS. Humoral responses and cross-reactivity to viridans streptococci in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res* 1986; 65: 1101–1104.
 49. Gadol N, Greenspan JS, Hoover CI, Olson JA. Leukocyte migration inhibition in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 121–132.
 50. 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.
 51. Mansour-Ghanaei F, Asmar M, Bagherzadeh AH, Ekbataninezhad S. *Helicobacter pylori* infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Sci Monit* 2005; 11: 576–579.
 52. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between *Helicobacter pylori* and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:129–132.
 53. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356–1361.
 54. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 64–68.
 55. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 168–175.
 56. Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium-review of literature. *Aust Dent J* 2005; 50:138–145.
 57. Ferguson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in woman. *J Oral Med* 1984; 39:212–217.
 58. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet*

- Gynecol 1992; 80:455–458.
59. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol* 2011;15: 252–256.
 60. Mahmoud K, AL-Omiri, J, Karasneh, E, Lynch. Psychological profiles in patients with recurrent aphthous ulcers. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41: 384–388.
 61. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2012; 41:149–152.
 62. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:573-577.
 63. Marakoğlu K, Sezer RE, Toker HC, Marakoğlu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Investig* 2007; 11: 149–153.
 64. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 46–48.
 65. Hasan AA, Ciancio S. Association between ingestion of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the emergence of aphthous-like ulcers. *J Int Acad Periodontol* 2009; 11:155–159.
 66. Boulinguez S, Reix S, Bedane C et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;143: 1261–1265.
 67. Gupta A, Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil. *Age Ageing* 2000; 29: 372–373.
 68. 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: 706–707.
 69. Agbo-Godeau S, Joly P, Lauret P, Szpirglas R, Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998; 352: 1598–1599.
 70. Wright A, Ryan FP, Willingham SE, et al. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:1237–1238.
 71. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473–475.
 72. Gönül M, Gül U, Cakmak SK, Kiliç A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 97–98.
 73. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers. A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1994; 52: 257–259.
 74. Chahine L, Sempson N, Wagoner C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18: 1238–1240.
 75. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal S, Williams DM, Thornhill MH. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis* 1999; 5: 39–43.
 76. Shim Y, Choi JH, Ahn HJ, Kwon JS. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Dis* 2012;18: 655-660.
 77. Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ. The patient with recurrent oral ulceration. *Aust Dent J* 2010; 55: 14–22.
 78. Orme RL, Nordlund JJ, Barich L, Brown T. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol* 1990; 126: 940–944.
 79. Femiano F, Gombos F, Scully C. Sweet's syndrome: recurrent oral ulceration, pyrexia, thrombophlebitis, and cutaneous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 324–327.
 80. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43–46.
 81. Scully C, MacFadyen E, Campbell A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982; 20: 96–101.
 82. 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: 678–683.
 83. Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 116–120.
 84. Livneh A, Zaks N, Katz J, Langevitz P, Shemer J, Pras M. Increased prevalence of joint manifestations in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 407–412.

85. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:1019–1026.
86. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221–234.
87. Seymour RA, Heasman PA. Anti Plaque And Anticalculus Agents. In: Seymour RA, Heasman PA, editors. *Drugs, Diseases and the Periodontium*. 1 st ed. Hong Kong: Oxford Medical Publications 1992;153–179.
88. Matthews RW, Scully CM, Levers BG, Hislop WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987; 63: 189–191.
89. Graykowski EA, Kingman A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376–382.
90. Gorsky M, Epstein J, Rabenstein S, Elishoov H, Yarom N. Topical minocycline and tetracycline rinses in treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized cross-over study. *Dermatol Online J* 2007; 13: 1.
91. Sharquie KE, Al-Tammimy SM, Al-Mashhadani S, Hayani RK, Al-Nuaimy AA. Lactic acid 5 percent mouthwash is an effective mode of therapy in treatment of recurrent aphthous ulcerations. *Dermatol Online J* 2006; 12: 2.
92. Fridh G, Koch G. Effect of a mouth rinse containing amyloglucosidase and glucose oxidase on recurrent aphthous ulcers in children and adolescents. *Swed Dent J* 1999; 23: 49-57.
93. Hoseinpour H, Peel SA, Rakhshandeh H, et al. Evaluation of Rosa damascena mouthwash in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Quintessence Int* 2011; 42: 483–491.
94. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporin for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1259-1264.
95. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 397–402.
96. Browne RM, Fox EC, Anderson RJ. Topical triamcinolone acetonide in recurrent aphthous stomatitis. A clinical trial. *Lancet* 1968; 1: 565–567.
97. Kutcher M. Evaluating the efficacy of 2-octyl cyanoacrylate bioadhesive for treatment of oral ulcerations. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2001; 12-16.
98. Narang U. Cyanoacrylate medical adhesives-a new era Colgate ORABASE Soothe. N.Seal Liquid Protectant for canker sore relief. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 2001; 7–11.
99. Al-Na'mah ZM, Carson R, Thanoon IA. Dexamucobase: a novel treatment for oral aphthous ulceration. *Quintessence Int* 2009; 40: 399–404.
100. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996;23:778–781.
101. Taylor LJ, Walker DM, Bagg J. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993; 175: 125–129.
102. 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; 23:123–129.
103. De Souza TO, Martins MA, Bussadori SK, et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg* 2010;28:85-88.
104. Tezel A, Kara C, Balkaya V, Orbak R. An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd: AG laser versus medication. *Photomed Laser Surg* 2009; 27:101–106.
105. Rhodus NL, Bereuter J. An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Quintessence Int* 1998; 29: 769–773.
106. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 153: 521–525.
107. Arıkan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor

- form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 1–5.
108. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J* 2003; 22: 21–29.
 109. Volkov I, Rudoy I, Freud T et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 9–16.
 110. Gulcan E, Toker S, Hatipoğlu H, Gulcan A, Toker A. Cyanocobalamin may be beneficial in the treatment of recurrent aphthous ulcers even when vitamin B12 levels are normal. *Am J Med Sci* 2008; 336: 379–382.
 111. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc* 2012; 143: 370–376.
 112. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-alpha level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:111–116.
 113. Miller MF. Use of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *Drugs* 1980; 20:131–136.
 114. De Cree J, Verhaegen H, De Cock W, Verbruggen F. A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 45: 378–384.
 115. Pakfetrat A, Mansourian A, Momen-Heravi F, et al. Comparison of colchicine versus prednisolone in recurrent aphthous stomatitis: A double-blind randomized clinical trial. *Clin Invest Med* 2010; 33: 189–195.
 116. Altınor S, Oztürkcan S, Hah MM. The effects of colchicine on neutrophil function in subjects with recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 469–470.
 117. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 176–182.
 118. Cheng S, Murphy R. Refractory aphthous ulceration treated with thalidomide: a report of 10 years' clinical experience. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37:132–135.
 119. Thornhill MH, Baccaglini L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 463–470.
 120. Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, Paterson AW. Oxypentoxifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:564-567.
 121. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769–774.
 122. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267–279.
 123. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98–105.