



# Zorlu Oral Hastalıklarda Güncel Tedavi: Rekürren Oral Aftozis

## Current Treatment Options in Challenging Oral Diseases: Recurrent Oral Aphthosis

Zeynep Topkarcı

S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

Rekürren oral aftozis (ROA) oral ülserasyonun en sık sebebidir. Etyolojisi henüz belli olmamakla birlikte, lokal ve sistemik koşullar ile genetik, immünojenik ve mikrobiyal faktörlerin hepsi patogeneze rol oynayabilir. Tedavide temel amaçlar; ağrı kontrolü, iyileşmeyi hızlandırmak ve tekrarları önlemektir. Tedavinin temelini anestezi, antiseptik, anti-inflamatuar, tetrasiklin, sukralfat veya steroidlerle topikal tedavi oluşturur. Topikal tedavilerle yeterli yanıt alınamadığı veya inatçı majör ülserlerde sistemik tedaviler gerekir. Sistemik tedavide kullanılan başlıca ajanlar; steroid, kolşisin, pentoksifilin, talidomid, dapson, azatioprin ve metotreksattır. Son yıllarda anti-TNF-alfa biyolojik ajanlar da tedavide kullanılmaya başlanmış ve etkili bulunmuştur. (Türkderm 2012; 46 Özel Sayı 2: 123-9)

**Anahtar Kelimeler:** Rekürren, oral aftozis, tedavi

### Summary

Recurrent oral aphthosis (ROA) is the most common cause of oral ulceration. The etiology is still not well understood, although local and systemic conditions, genetic, immunological and microbial factors play a role in the pathogenesis. The aim of the treatment is to control pain, accelerate the healing and prevent recurrences. The mainstay of treatment is topical therapy with anesthetics, antiseptics, anti-inflammatories, tetracyclines, sucralfate or steroids. Nevertheless, topical treatments may not always adequate or if there are major ulcers or persistent ulcers, systemic therapy is required. The main agents used in the treatment are systemic steroids, colchicine, pentoxifylline, thalidomide, dapsone, azathioprine, and methotrexate. In recent years, anti-TNF-alpha biological agents had been used for therapy and found to be effective. (Turkderm 2012; 46 Suppl 2: 123-9)

**Key Words:** Recurrent, oral aphthosis, treatment

### Giriş

Rekürren oral aftozis (ROA), günümüzde etyolojisi halen çözülmemiş hastalıklar arasındadır ve çoğunlukla sağlıklı kişilerde ortaya çıkar. İdiyopatik veya lokal ve sistemik koşullar ile genetik, immünojenik ve mikrobiyal faktörlerin hepsi patogeneze rol oynayabilmektedir<sup>1</sup>.

Aftöz ülserler; Behçet Hastalığı, Reiter sendromu, rekürren eritema multiforme, Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, AIDS, periyodik ateş, farenjit ve adenit (PFAPA

sendromu) gibi bazı sistemik hastalıkların seyri esnasında da görülebilmektedir. Bu nedenle ROA'da tedavi öncesi aftöz ülserasyonlarla ilişkili diğer hastalıklardan ayırıcı tanı yapılmalıdır<sup>1</sup>. ROA'nın etyolojisi kesin belirlenemediğinden tamamen etkin bir tedavi ve koruma günümüzde mümkün değildir. Tedavide temel amaçlar; lokal travmatik etkenlerden korumak, lokal immun cevabı baskılayarak ağrı kontrolünü sağlamak, ülser süresini kısaltmak/iyileşmeyi hızlandırmak ve tekrarları ve sekonder enfeksiyonu önlemektir<sup>1</sup>.

Tedaviler genellikle palyatifdir ancak hiçbir kalıcı remisyon sağlamaz<sup>1</sup>.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Zeynep Topkarcı, S.B. S.B. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 414 78 33 E-posta: ztopkarci@yahoo.com

## ROA'li Hastaya Yaklaşım

ROA tedavisinde ilk adım, hastalığın başlamasına sebep olabilecek tetikleyici faktörlerin ve sistemik hastalıkların belirlenmesidir.

Hastanın hikayesi ve fizik muayenesi yapılmalı, gereğinde göz muayenesi istenmeli, gastrointestinal sistem semptomları araştırılmalı, bir allerjen hikayesi olup olmadığı öğrenilmelidir.

Hikaye ve fizik muayene sonrası, tam kan sayımı, B12, demir, çinko ve folik asit yetersizliğinin değerlendirilmesi için testler istenmeli, duruma göre tamamlayıcı tedavileri yapılmalıdır<sup>1</sup>. Kırk ROA hastasında yapılan çalışmada, serum çinko düzeyleri %42,5 hastada düşük bulunmuş ve 1 yıl 220 mg çinko sülfat tedavisi ile atak sıklığında %80-100 azalma olmuştur<sup>3</sup>. Pişkin ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada ise serum demir, ferritin, folik asit ve B12 vitamin değerlerine bakılmış; B12 düzeyi kontrol gruba göre anlamlı oranda düşük bulunurken, diğer parametrelerde farklılık gözlenmemiştir<sup>4</sup>. Bir başka çalışmada B1, B2 ve B6 düzeylerine bakılmış, ROA olan hastaların %28,2'sinde B vitaminlerinde eksiklik saptanmış ve replasman yapılan hastalarda belirgin düzelleme görülmüştür<sup>5</sup>.

Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar testleri sonucu malabsorbsiyon belirtisi olan hastalar Çölyak hastalığı açısından taranmalıdır<sup>6</sup>. ROA bazı gıdalarla (fıstık, çikolata, domates ve baharat) tetiklenebilir. Etken olabilecek besinlerin saptanabilmesi için hastalara mutlaka yiyecek günlüğü tutturulmalıdır<sup>7</sup>.

Herpes simpleks virüse (HSV) bağlı ülserasyonları ayırt etmek için aftlardan kültür/PCR inceleme yapılmalıdır. HIV pozitif kişilerde oral

ülserlerde, HSV yanısıra diğer viral ve fungal infeksiyonlar, aside dirençli basil infeksiyonları ve neoplaziler de ayırıcı tanıya alınmalıdır<sup>8</sup>.

Mukozal bariyeri aftöz stomatitten korunmada önemlidir. Travmanın mukozal bariyeri lokal olarak ortadan kaldırarak, bölgeden bakteri ve allerjen girişine izin vererek, aftöz stomatitlere zemin hazırladığı düşünülmektedir. Travmaya yol açabilecek sert gıdalar, sert fırçalarla diş fırçalama, bazı dental aygıtlar, dudak veya yanak ısırma gibi hareketlerden kaçınılması önerilmektedir<sup>9</sup>.

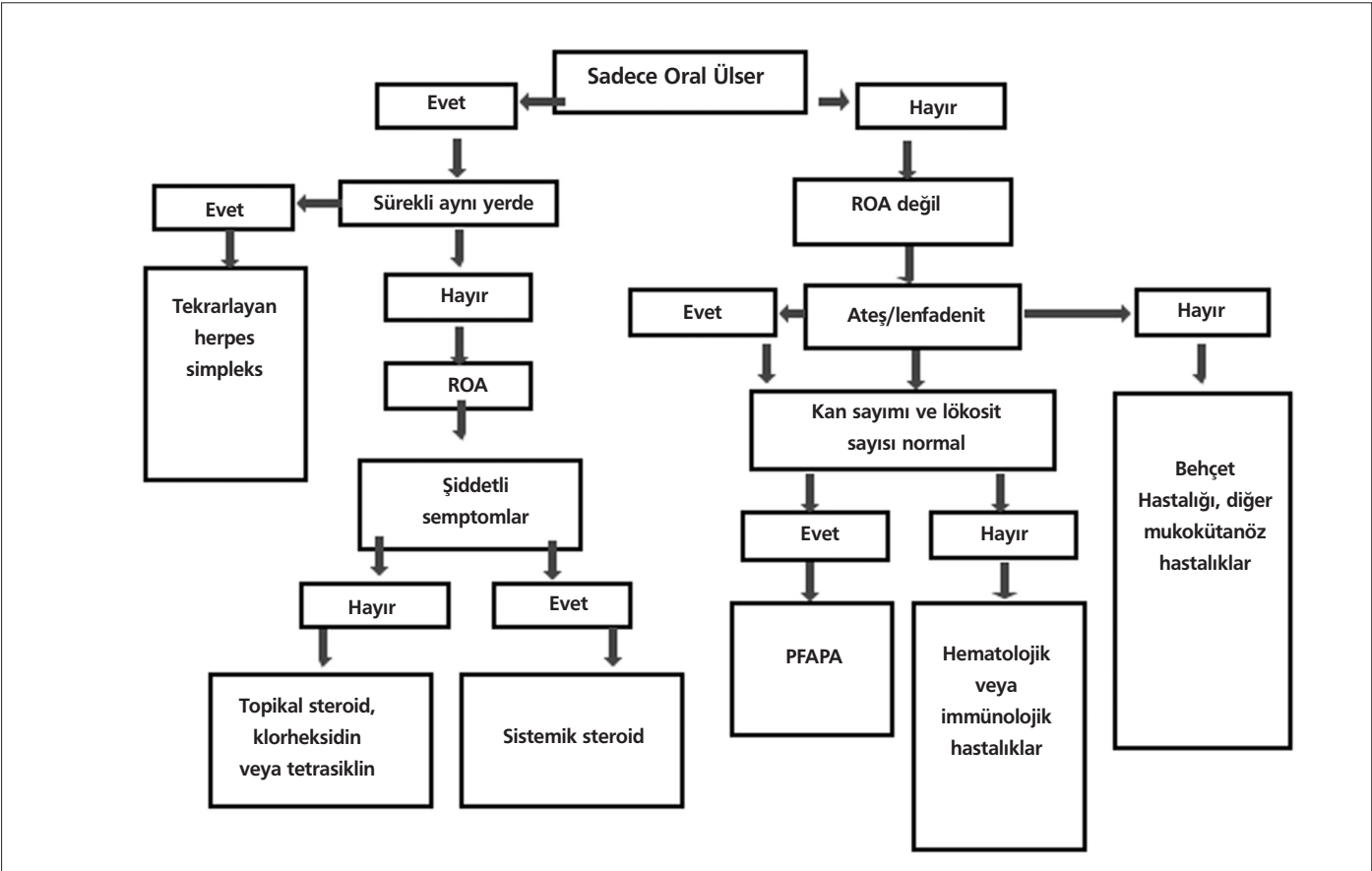
Nikorandil ve NSAİD'ler gibi bazı ilaçlar da ROA nedeni olabilir<sup>9</sup>.

Premenstruel alevlenen aftlarda yıllık subkutan testosteron enjeksiyonu, bazı olgularda yararlı bulunmuştur. Ek olarak, yüksek östrojen içeren oral kontraseptifler kullanılabilir ancak etki 3-6 ayda ortaya çıkar<sup>9</sup>.

Emosyonel stres ROA ataklarının ortaya çıkışını tetikleyen bir faktör olarak düşünülmüştür. İstirahat, stresin azaltılması ve hastanın tedaviye inandırılması gereklidir<sup>9</sup>.

Aftla sigara içilmesi arasında negatif epidemiyolojik birliktelik bildirilmektedir. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda nikotin ve biokaninin keratinositlerde anti inflamatuvar etkisi gösterilmiştir<sup>10,11</sup>. Lokal uygulanan nikotin yamaları, sigara içiciliği kadar etkin bulunmamıştır. Çok küçük bir çalışma grubunda<sup>12</sup>, nikotin içeren sakızların ROA'da tam remisyona neden olduğu gösterilmiştir, ancak geniş gruplarla çalışmalara ihtiyaç vardır.

Scully C ve ark.<sup>1</sup> tarafından önerilen ROA tanı ve tedavisine algoritmik yaklaşım Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. ROA Tanı ve Tedavisinde Algoritmik Yaklaşım<sup>1</sup>

## Rekürren Oral Aftozis'te Güncel Tedaviler

ROA'da tedavi seçimi; lezyonun sayısına, boyutuna, süresine, şiddetine ve rekürrens süresine göre belirlenir<sup>2</sup> (Tablo 1).

### Birinci Basamak Tedaviler

Vitamin ve mineral eksikliklerinin replasmanının yanı sıra topikal tedavileri içerir.

Topikal tedaviler ciddi yan etkileri olmadığından ROA tedavisinde ilk olarak tercih edilirler. Asıl etkileri ağrıyı azaltmaktır ve iyileşme zamanının kısaltırlar. Rekürrens veya remisyon hızına etkileri tartışmalıdır.

#### 1- Topikal ve İntralezyonel Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, lokal anestetik ve antiinflamatuvar ajanların kombine tedavisinden yarar görmeyen hastalarda kullanılır. Çoğu ülkede ise başlıca tedavi topikal kortikosteroidlerdir. Topikal kortikosteroidler, inflamatuvar reaksiyonu baskılayarak semptomları azaltır, iyileşmeyi hızlandırır ve aft süresini kısaltır<sup>13</sup>. Ağız mukozasının sürekli hareketi ve salya, yerel uygulamada ilacın etkisini sınırlar. Bu etkinliği arttırmak amacı ile flusinonid ve klobetazol gibi güçlü florlu kortikosteroidler kullanılmaktadır. Sistemik emilimi çok az olan bu ürünlerin günde 5 kez ülselere uygulanması oldukça etkilidir. Daha uzun süreli oral mukoza

Tablo 1. Aftöz Stomatitiste Şiddete Göre Tedavi Seçenekleri<sup>2</sup>

Tablo 1. Aftöz Stomatitiste Şiddete Göre Tedavi Seçenekleri <sup>2</sup>	
Hafif ülseryonda semptomatik tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Benzidamin hidroklorid gargara</li><li>• Klorheksidin glukonat gargara</li><li>• Karboksimetil sellüloz (Orabaz)</li><li>• Lidokain</li></ul>
Hafif şiddette aftöz stomatitiste tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Atak sırasında hidrokortizon sodyum süksinat</li><li>• %0,1 triamsinolon asetonid</li></ul>
Orta şiddette aftöz stomatitiste tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Betametazon sodyum fosfat: 5-10 ml su içine 0,5 mg'lık bir tablet konarak gargara hazırlanır. Ataklarda gerekli sıklıkta kullanılır. Her gargaranın en az 3 dakika sürdürülmesi gerekir.</li><li>• Beklametazon dipropionat aerosol: 2 kez (100 µg) lezyonlu mukozaya sıkılır. Günde en çok 4 uygulama yapılır.</li></ul>
Şiddetli aftöz stomatitiste tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolşisin 1-2 mg/gün</li><li>• Prednizolon 5 gün süreyle 40 mg/gün; 5 mg'a kadar 2 günde bir 5 mg azaltılır. Daha sonra 1 mg'a kadar günde 1 mg azaltılarak kesilir.</li><li>• Azatiopürin, kortikosteroide ek olarak günde 50-100 mg verilebilir.</li><li>• Siklosporin gargara ile değişken sonuçlar</li></ul>
Herpetiform ülselerde tedavi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Genellikle steroidlere yanıt vermezler.</li><li>• 10 ml suya 250 mg toz tetrasiklin dökülerek gargara yapılır. Hasta karışımı ağzında 3-15 dakika tutmalıdır; gargara yapabilir veya yutabilir.</li></ul>

teması için, orabaz gibi selülöz bileşikleri ile kombine edilerek kullanılabilirler<sup>2</sup>. Gündüz lokal anestetik, gece trimasinolon orabaz uygulaması ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmiştir<sup>14</sup>.

Pamuklu çubukla uygulama kolaylığı sağlanabilir. Pamuklu çubuğa sürülen ajan 30 saniye lezyon üzerinde bekletilmeli, uygulama sonrasında 30 dakika süreyle herhangi bir besin ya da sıvı alınmamalıdır<sup>2</sup>.

Topikal steroid uygulayamayan veya çok büyük ülseri olan hastalarda gargara, oral sprey veya intralezyonel olarak topikal steroid uygulaması yapılabilir. Major aftlarda 5-10 mg/ml ile 40 mg/ml arası dozlarda, 2-4 hafta aralıklarla, intralezyonel triamsinolon asetonid uygulaması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Betametazon likid veya deksametazon eliksir 0,5 mg/5 ml dozunda, günde 3 kez gargara şeklinde uygulanabilir. Beklametazon dipropionat aerosol sprey, yumuşak damak ve orofarenks lezyonlarında kullanılabilir<sup>15</sup>. Topikal steroidlerin uzun dönem ve/veya tekrarlayan kullanımı ile adrenal supresyon nadiren ortaya çıkabilir. Bu durum daha çok %0,05 flusinonid ve betametazon içeren gargara gibi güçlü steroidlerin kullanımı ile bildirilmiştir<sup>15</sup>.

#### 2- Amleksanoks

Antiinflamatuvar ve antiaterjik etkili olup, ROA tedavisinde yararlıdır ancak kesin etki mekanizması bilinmemektedir<sup>16,17</sup>. Ülser üzerine %5 pat formunun günde 2-4 kez uygulanması ile ülser boyutunda ve ağrıda azalma, iyileşme hızında artma olmuştur<sup>16</sup>. Amleksanoks pat için yan etki nadiren uygulama yerinde oluşan geçici kaşıntı ve yanmadır<sup>17</sup>.

#### 3- Antimikrobiyal gargalar

ROA'da antimikrobiyal ajanlar, antimikrobiyal etkilerinden çok, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri için kullanılır. Lokal antiseptik ve antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi atak süresini kısaltır.

**Klorheksidin glukonat:** Klorheksidin glukonat, ROA'nın semptomatik tedavisinde kullanılır. %0,2 klorheksidin glukonat gargara ve %1 jel sprey formu mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aft süresini azalttığı, aftsız gün sayısını arttırdığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. Aft nedeni ile ağız hijyeninin güçlüğüle sağlandığı birçok hastada tedaviye yardımcı olur. Sekonder infeksiyonu azaltarak fayda sağlar ve sıklıkla topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılır. Tadının kötü olması nedeni ile tedaviye uyum güç olabilir. En önemli yan etkisi, uzun dönem kullanıma bağlı dilin ve dişlerin kahverengi boyanmasıdır<sup>18</sup>.

**Benzidamin hidroklorid gargara:** Plaseboya göre ülser iyileşmesinde üstünlüğü yoktur, ancak ağrıyı azaltır<sup>18</sup>.

**Tetrasiklinler:** Tetrasiklinli ağız gargaraları iyileşme süresini ve ağrıyı azaltırken, rekürrens süresine etkileri yoktur. Stabilite problemi nedeni ile sabit bir tetrasiklin gargarası hazırlanamamaktadır. Bu nedenle, 10 ml suyla bir kapsül tetrasiklin (250 mg) toz halindeki içeriği karıştırılarak gargara şeklinde kullanımı önerilir. Ağızda metalik tat, farenkste kısa süreli yanma hissi ve oral kandidiyazise neden olabilirler<sup>19</sup>.

#### 4- Sükralfat

Sükralfat, suda erimeyen alüminyum hidroksit ve sakaroz sülfattan oluşur. Peptik ülser tedavisinde kullanılan, ağrıyı hızlıca rahatlatan bir antiasittir. Süspansiyon halinde 3 ay süre ile günde 4 kez 5 ml kullanımı, ağrı ve aft süresini azaltır<sup>20</sup>.

#### 5- Hidroksipropil selülöz/Zilaktin

Mukozal yapışma özelliği olan topikal bir ilaçtır, ülseryonları travma ve irritasyondan koruyarak, geçirgen olmayan bir bariyer görevi görmektedir. Bu tür bir kaplama, saatler süren rahatlatma sağlayabilmektedir. Ancak ilk uygulandığında, birkaç saniye şiddetli bir yanma hissi yaratabileceği konusunda hastaları uyarmak gerekir<sup>21</sup>.

## 6- Topikal/Lokal Anestezikler

Lokal ve semptomatik olarak etki gösteren topikal aneztezikler, lezyon üzerine direkt uygulanarak ağrıyı hafifletir ve atak süresini kısaltır. Ağrıyı azaltmada etkili lokal anestezikler; %2'lik lidokain jel veya sprey, diklokain ve benzokaindir<sup>13</sup>.

## İkinci Basamak Tedaviler

Topikal tedavinin yetersiz kaldığı, ağrının çok şiddetli olduğu, major ya da uzun süren aftı olan hastalarda ikinci basamakta sistemik tedavi tercih edilebilir.

### 1- Sistemik Kortikosteroidler

Akut alevlenmelerde ve majör aftlarda, oral veya intravenöz steroidler önerilir. Prednizolon veya eşdeğeri (10-30 mg/gün dozunda) atak sırasında aft süresini kısaltma amacı ile verilir. Betametazon ve deksametazon eliksirleri de kullanılabilir. Aktif lezyonlar için, günde 3 kez 5 ml şurubun ağız mukozasında 1 dakika bekletilip yutulması önerilir. Başlangıçta 10 gün, sonrasında günde 2 kez 5 ml ile 1 ay devam edilip, daha sonra doz kademeli azaltılarak tedavi sonlandırılır. Hastaların çoğunda bu tedavi ile remisyon sağlanır, ancak yeni ülserlerin gelişimi engellenemez. Yapılan bir çalışmada prednizon 40 mg, günde 1 kez, 5 gün boyunca; sonrasında 1 hafta boyunca 20 mg gūnaşırı verilmiş, ek olarak topikal triamsinolon asetonid %0,1 veya %0,2 günde 4 kez uygulanmıştır. Bu uygulama ile 13 hastadan 12'sinde tam remisyon gözlenmiştir<sup>14</sup>. Yan etkileri nedeni ile uzun dönem kullanımdan kaçınılmalıdır.

### 2- Kolşisin

Hastaların birçoğu kolşisine çok iyi yanıt verir. Aft sayısında, süresinde, ağrıda ve sıklığında azalma olur. Önerilen en az 4-6 hafta boyunca, 1-2 mg/gün dozunda oral olarak verilmesi, sonrasında tolerabilite ve klinik yanıtı göre uzun dönem tedavi ile takiptir. Tedavinin kesilmesi ile aft tekrarı sıktır. Şiddetli ve dirençli olgularda, kolşisin monoterapisine yanıt yetersiz ise, talidomid, pentoksifilin, prednizolon, immunsupresif veya interferon alfa ile kombinasyon tedavileri denenebilir<sup>22</sup>.

### 3- Talidomid

Talidomid, kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tercih edilen, majör aftlarda düşük dozlarda (50 mg/gün) bile etkili olabilen, immunsupresif ve sedatif etkili bir ilaçtır. Genel kullanım dozu 100-300 mg/gün olup, doz bağımlı etki 7-10 gün içinde gözlenir. Tedavinin kesilmesinden yaklaşık 3 hafta sonra rekürrens olabilir. Dirençli ROA tedavisinde kolşisin ile birlikte kullanılabilir, ama ciddi yan etkiler görülebileceğinden dikkatli olmak gerekir<sup>23</sup>.

HIV pozitif ve negatif oral aftlı hastalarda yapılan açık ve çift kör çalışmalarda, her iki durumda da talidomidin klinik yararı gösterilmiştir<sup>24</sup>.

### 4- Doksisisiklin

Preshaw ve ark.<sup>25</sup> tarafından yapılan, plasebo kontrollü bir çalışmada, doksisisiklin 20 mg, günde 2 kez, 90 gün boyunca verilmiş, doksisisiklin alan grupta aftsız geçen süre daha uzun bulunmuştur.

## Üçüncü Basamak Tedaviler

### Topikal Tedaviler

#### 1- Topikal Siklosporin

Sistemik tedavi gerektiren, ama sistemik ajanların yan etkilerini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. Şiddetli ROA'ya sahip hastalarda,

8 haftalık 500 mg/5 ml x 3 kez/gün uygulaması ile ülserlerin tamamı baskılanmıştır<sup>26</sup>.

#### 2- Topikal 5-aminosalisilik Asit

Lokal uygulanan 5-aminosalisilik asit, lokal tetrasikline alternatiftir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmada, krem içinde %5'lik 5-aminosalisilik asit günde 3 kez uygulanmış, plaseboya göre ağrıda belirgin rahatlama, iyileşme süresinde kısalma ve beslenmede rahatlama görülmüştür<sup>27</sup>.

#### 3- Triklosan

Triklosan içeren diş macunları ve gargaralar yeni lokal tedavi seçenekleri olup, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterirler. Ülser sayısını ve ağrıyı azaltır, ülseratif fazı kısaltırlar<sup>28</sup>.

#### 4- %2,5 hyaluronik Asit içinde %3 Diklofenak Jel

Randomize kontrollü bir çalışmada, %2,5 Hyalüronik asit içinde %3'lük diklofenak lokal uygulanmış ve %3'lük lidokain göre ağrıda belirgin azalma gözlenmiştir ancak ülser çapı ve rekürrens üzerine etkileri yoktur<sup>29</sup>.

#### 5- Diğer Lokal Tedaviler

Topikal interferon- $\alpha$ <sup>30</sup>, prostaglandin E2 jel<sup>31</sup>, Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör<sup>32</sup>, Eupatorium laevigatum<sup>33</sup>, Oksolin<sup>34</sup> ve Azelastin<sup>35</sup>, Amilogliksidaz ve glikoz oksidaz enzimleri<sup>36</sup> ve Penisilin G potasyum topikal uygulaması<sup>37</sup> gibi ajanların etkinliği kesin değildir, kısmen faydalı oldukları bildirilmiştir.

## Sistemik Tedaviler

### 1- Dapson

Dapson, artmış nötrofil kemotaktik aktiviteyi inhibe eder ve oral aftları azaltır. Günlük 100-150 mg dozunda uygulanır. Çift kör, 12 aylık bir çalışmada günde 100-150 mg dapsonla oral ve genital aftlarda anlamlı bir düzelleme olduğu bildirilmiştir<sup>38</sup>. Tedavinin kesilmesi ile hızlı relaps olur. Tedavi sırasında aralıklı olarak askorbik asit (500 mg/gün) takviyesi yapılmalıdır.

### 2- Pentoksifilin

Pentoksifilin, TNF- $\alpha$  gibi birçok proinflamatuvar sitokin üretimini inhibe eder ve CD8 pozitif T hücreleri üzerine baskılayıcı etki gösterir ancak etkinliğinin kanıtlanması için ileri araştırmalar gerekmektedir. ROA olan hastalarla yapılan bir çalışmada, pentoksifilin günde 3 kez, 400 mg dozunda 6 ay boyunca verilmiş, plasebo gruba göre ağrıda, ülser çapında ve ülser geçiş süresinde azalma görülmüştür. Ancak ülser çapındaki azalma dışındaki oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır<sup>39</sup>.

### 3- Levamizol

Levamizolün etkinliği ile ilgili çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Levamizol 150 mg/gün dozunda, haftada ardışık 3 gün, sistemik steroidle (15 mg prednizolon) birlikte veya tek başına uygulandığında, ülser ağrısı, süresi, sayısı, boyutu ve sıklığını azalttığı bildirilmiştir<sup>40</sup>.

### 4- Interferon $\alpha$

Interferon- $\alpha$  2a (Roferon A) ve 2b (Intron A), oral ve genital aftöz lezyonların tedavisinde, hastaların birçoğunda tam veya kısmi remisyon sağlar. Ortalama (örn. 6x100 IU haftada 3 kez) veya yüksek dozlar (örn. 9x100 IU haftada 3 kez) genellikle düşük dozlardan (3x100 IU haftada 3 kez) daha etkilidir. İlk 1-4 haftada tedavi başarılı olursa düşük dozlarla devam tedavisi önerilir. Steroid veya kolşisin ile kombinasyon tedavisi

mümkündür, ancak immunsupresif ilaçların antagonist etkisi ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada ilacın kesilmesi ile hızlı rekürrensler yanı sıra, tekrar uygulama ile hızlı remisyonlar bildirilmiştir<sup>41,42</sup>.

#### 5- Azatiopürin

Plasebo kontrollü çalışmalarda; azatioprin tek başına veya diğer immunsupresanlarla kombine olarak 1-2 mg/kg/gün dozunda (100-150 mg/gün) uygulandığında, şiddetli orogenital aftların insidans, sıklık ve şiddetinde belirgin azalma yaptığı gözlenmiştir<sup>43</sup>.

#### 6- Anti TNF-α Antagonisti Biyolojik Ajanlar

ROA etyopatogenezinde, T hücrelerinin oral epitelyal hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi yer almaktadır. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, aftöz ülserlerde TNF-alfa dahil proinflamatuvar sitokin artışı görülmüştür<sup>44</sup>. Bu nedenle tedavide TNF-α monoklonal antikorlu bloke eden ajanlar denenmektedir, ancak etkinlikleri ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Çalışma sonuçları, şiddetli aftöz ülserasyonda TNF-alfa antagonistlerinin ülserin iyileşmesi ve rekürrensin azalmasında etkili olduğunu göstermektedir. Bu ajanlar şiddetli ROA'da seçenek olabilir, ancak kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>45</sup>.

**İnfliksımab:** İnfliksımab (Remicade®) dirençli ve rekürren oral ve genital aftlarda oldukça etkili bulunmuştur. Genellikle 5 mg/kg intravenöz olarak değişik uygulama şemaları ile uygulanır. İlk dozu takiben lezyonlarda hızlı bir iyileşme olur ve 6-8 hafta kadar bu iyilik hali sürer<sup>46</sup>.

**Etanersept:** Son yıllarda yapılan bir çalışmada, etanersept (Enbrel® 2x25mg/hafta subkutan) ile 7 aylık tedavi boyunca, oral aft sıklığı, şiddeti ve atak süresinde belirgin azalma olmasına rağmen, genital ülserde etkili bulunmamıştır<sup>47</sup>.

**Adalimumab:** Şiddetli, dirençli ROA tedavisinde kullanılabilir, ancak ciddi yan etkileri nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Şiddetli ve tekrarlayan oral aftı olan 18 yaşındaki bir hastada, sistemik steroidle birlikte, iki haftada bir 40 mg uygulama başarılı olmuş, 4 ay sonrasında steroid kesilmiş ve tekrar aft görülmemiştir<sup>48</sup>. Bir başka hastada 40 mg adalimumab haftada 1 kez uygulanmış, 2. dozdan sonra tam remisyon sağlanmış, 5 aylık adalimumab uygulama süresince ek tedavi kullanmamış ve aft görülmemiştir<sup>49</sup>.

#### 7- Metotreksat

Metotreksat haftalık 7.5-20 mg dozunda şiddetli orogenital aftoziste etkilidir<sup>13</sup>.

#### 8- Siklosporin A

Siklosporin A tedavisi, 3-6 mg/kg/gün dozunda, tek başına veya daha yüksek antiinflamatuvar etkinlik elde etmek amacı ile sistemik steroidlerle birlikte kullanıldığında, ROA hastalarının %50'sinde etkinlik gösterir. Hızlı doz azaltılması veya ani kesilmesi rebound fenomenine yol açabilir<sup>13</sup>.

#### 9- Alkilyeji Ajanlar: Klorambusil ve Siklofosfamid

Alkilyeji ajanlarla tedavi (klorambusil ve siklofosfamid) ROA'nın çok şiddetli formlarında tercih edilmelidir. Klorambusil'in, DNA replikasyonunu bozarak ve B ve T hücre fonksiyonları inhibe ederek Behçet Hastalığı'nda orogenital ülserler üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Klorambusil (Leukeran®) başlangıçta 6-8 mg/gün dozunda verilir. Sonrasında daha düşük doz (2 mg/gün) ile devam edilir<sup>13</sup>.

#### 10- Diğer Sistemik Tedaviler

Kontrollü bir çalışmada, Propolis 500 mg/gün dozunda verilmiş, aft sıklığında belirgin azalma ve yaşam kalitesinde önemli derecede düzelmeye kaydedilmiştir<sup>50</sup>. Çift kör bir çalışmada sistemik Sulodeksid 250 mg, 1 ay

boyunca, günde 2 kez, sonraki 1 ay boyunca günde 1 kez verilmiş, aft reepitelizasyon süresi kontrol grubuna göre daha kısa, sistemik steroid kullanan gruba göre daha uzun bulunmuştur<sup>51</sup>.

#### Fiziksel Tedaviler

Hidrojen peroksit %0,5 solüsyon, gümüş nitrat %1-2'lik solüsyon veya gümüş nitrat kalem ile koterizasyon eskiden beri bilinen, etkili yöntemlerdir ve aft süresinin kısalmasına belirgin etkileri vardır<sup>13</sup>. Gümüş nitrat kullanılan randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, bu uygulamanın ağrının şiddetini azalttığı ve yan etkilerinin olmadığı, ancak iyileşme süresini etkilemediği gösterilmiştir<sup>52</sup>. Minör aft için CO<sub>2</sub> lazer uygulanan 18 hastanın 16'sında ağrı azalma görülmüştür<sup>53</sup>. Cerrahi debridman kısa dönemde faydalı olsa da, uygulanabilirliği ve hasta uyumu zordur<sup>13</sup>.

#### Sonuç

Günümüzde birçok insanın yaşam kalitesini olumsuz şekilde etkileyen ROA'ların etyolojisinin multifaktöryel olması ve halen netlik kazanmaması, tedaviyi de güçleştirmektedir. ROA tedavisinde en önemli basamak, ayrırcı tanının doğru yapılmasıdır. ROA hastalarında kişiye uygun yaklaşım ve tedavi yöntemi başarı sağlayabilir. Uygulanan tedavilerde etkinlik ve yan etki açısından denge iyi sağlanmalı, hastalık için yapılan tedavi hastalıktan daha fazla morbiditeye neden olmamalıdır. Etiyolojilerin aydınlatılmasını sağlayacak çalışmalar, tedavide de yeni ufuklar açacak ve bu hastalığın giderilmesini mümkün kılacaktır.

#### Kaynaklar

1. Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. Br J Oral Maxillofac Surg 2008;46:198-206. Epub 2007 Sep 11.
2. Tüzün Y: Aftöz stomatitis. Dermatolojide Tedavi. Ed. Tüzün Y, Serdaroglu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. 1.baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010; 17-20.
3. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y: Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. Dent Mater J 2003;22:21-9.
4. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M: Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:66-7.
5. Nolan A, McIntosh WB, Allam B, Lamey PJ: Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. J Oral Pathol Med 1991;20:389-91.
6. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, et al: Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. Dig Liver Dis 2008;40:104-7. Epub 2007 Dec 11.
7. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A: Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. J Oral Pathol Med 1991;20:473-5.
8. Akintoye SO, Greenberg MS: Recurrent aphthous stomatitis. Dent Clin North Am 2005;49:31-47.
9. Scully C, Grosky M, Nur FL: Aphthous ulcerations. Dermatologic Therapy 2002;15:185-205.
10. Tüzün B, Wolf R, Tüzün Y, Serdaroglu S: Recurrent aphthous stomatitis and smoking. Int J Dermatol 2000;39:358-60.
11. Kalaycıyan A, Orawa H, Fimmel S, et al: Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behçet's disease. J Invest Dermatol 2007;127:81-9. Epub 2006 Sep 28.
12. Bittoun R: Recurrent aphthous ulcers and nicotine. Med J Aust 1991;54:471-2.
13. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seiber H, Abdallah M, Zouboulis CC: Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007;21:1019-26.

14. Vincent SD, Lilly GE: Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:79-86.
15. Field EA, Allan RB: Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:949-62.
16. Khandwala A, Van Inwegen RG, Alfano MC: 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:222-30.
17. Khandwala A, Van Inwegen RG, Charney MR, Alfano MC: 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers: II. Pharmacokinetics and demonstration of clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:231-8.
18. Mathews RW, Scully CM, Levers BG, Hsilop WS: Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine, and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:189-91.
19. Graykowski EA, Kingman A: Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978;7:376-82.
20. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D: Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994;236:341-3.
21. Rodu B, Russell CM: Performance of a hydroxypropyl cellulose film former in normal and ulcerated oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:699-703.
22. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L: Recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1365-9.
23. Genov MF, Faure M, Thivolet J: Treatment of aphthosis with thalidomide and with colchicine. *Dermatologica* 1984;168:182-8.
24. Faver IR, Guerra SG, Su WP, el-Azhary R: Thalidomide for dermatology: a review of clinical uses and adverse effects. *Int J Dermatol* 2005;44:61-7.
25. Preshaw PM, Grainger P, Bradshaw MH, et al: Subantimicrobial dose doxycycline in the treatment of recurrent oral aphthous ulceration: a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2007;36:236-40.
26. Eisen D, Ellis CN: Topical cyclosporin for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1259-63.
27. Collier PM, Neill SM, Copeman PWM: Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992;126:185-8.
28. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P: Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996;23:778-81.
29. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula AF, Russell AL, Eckert GJ: Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:356-61.
30. Hamuryudan V, Yurdakul S, Serdaroglu S, et al: Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behcet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990;8:51-4.
31. Taylor LJ, Walke DM, Bagg J: A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1993;175:125-9.
32. Herranz P, Arribas JR, Navarro A, et al: Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2000;142:171-6.
33. Paulo Filho W, Ribeiro JE, Pinto DS: Safety and efficacy of Eupatorium laevigatum paste as therapy for buccal aphthae: randomized, double-blind comparison with triamcinolone 0.1% orabase. *Adv Ther* 2000;17:272-81.
34. Prikuls VF: Photophoresis of oxolin ointment in combined therapy of patients with chronic relapsing aphthous stomatitis. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2000;6:39-42.
35. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I: A clinical trial of azelastine in recurrent aphthous ulceration with an analyses of its actions on leukocytes. *J Oral Pathol Med* 1994;23:123-9.
36. 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.
37. Kerr AR, Drexel CA, Speilman AI: The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:685-94.
38. Sharkie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR: Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-79.
39. 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;143:463-70.
40. 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 Pathol* 1978;45:378-84.
41. Zouboulis CC, Orfanos CE: Treatment of Adamantiades-Behçet's disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998;134:1010-6.
42. Kötter I, Günaydin I, Zierhut M, Stübinger N: The use of interferon- $\alpha$  in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33:320-35.
43. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al: Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:769-74.
44. 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;134:827-31.
45. O'Neill ID: Efficacy of tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonists in aphthous ulceration: review of published individual patient data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:231-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04041.x. Epub 2011 Mar 24.
46. Jacobi A, Debus D, Schuler G, Hertl M: Infliximab in a patient with refractory mucosal aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:109-10.
47. Robinson ND, Guitart J: Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. *Arch Dermatol* 2003;139:1259-62.
48. Vujević J, Zirwas M: Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis* 2005;76:129-32.
49. Sanchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Ortego-Centeno N: Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:206. Epub 2008 May 12.
50. Samet N, Laurent C, Susarla SM, Samet-Rubinsteen N: The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Clin Oral Invest* 2007;11:143-7. Epub 2007 Feb 7.
51. Femiano F, Gombos F, Scully C: Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *Int J Dermatol* 2003;42:394-7.
52. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ: Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis; a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;153:521-5.
53. Colvard M, Kuo P: Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc* 1991;122:51-3.

## Hatırlama soruları

1. Rekürren oral aftoziste tedavideki temel amaçlardan olmayan hangisidir?

- a. Ülsersiz geçen süreyi kısaltmak
- b. Lokal travmatik etkenlerden korumak
- c. Lokal immün cevabı baskılayarak ağrı kontrolü sağlamak
- d. Ülser süresini kısaltmak
- e. Sekonder infeksiyonları önlemek

Cevap: a

2. ROA'de tedavi seçimini belirleyen kriterlerden olmayan hangisidir?

- a. Lezyonun sayısı
- b. Lezyonun rengi
- c. Lezyonun boyutu
- d. Lezyon süresi
- e. Lezyonun rekürrens süresi

Cevap: b

3. ROA tedavisinde kullanılmayan hangisidir?

- a. Topikal Steroid
- b. Sükralfat
- c. Nikorandil
- d. Kolşisin
- e. Pentoksifilin

Cevap: c