



# Rekürren aftöz stomatitli hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri

*Sociodemographic and clinical characteristics of patients with recurrent aphthous stomatitis*

Anıl Gülsel Bahalı, Aydın Köktürk\*, Ulaş Güvenç\*\*

Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
\*Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye  
\*\*Tarsus Medicalpark Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Mersin, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı rekürren aftöz stomatit (RAS) tanısı ile izlenen hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilerek hastalığın etiopatogenezini hakkında fikir verebilecek veriler elde edebilmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada polikliniğimizde 2007-2010 tarihleri arasında rekürren aftöz stomatit tanısı alarak takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, klinik seyirleri ve tedavi seçenekleriyle ilişkili veriler kayıt edildi.

**Bulgular:** Yüz hasta (68'i kadın, 32'si erkek) bu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 40±13,6 idi. Hasta grubunu en çok düşük eğitim ve orta gelir düzeyi hastalar oluşturdu. Klinik olarak en sık minör rekürren aftöz stomatit tipi (%88) saptandı. En sık yanak ve dil lateralinde yerleşim saptandı. Aile öyküsü hastaların %60'ında pozitif. Rekürren aftöz stomatit ile ısırma (%12), diş fırçalama (%18), diş hastalığı varlığı (%82), yiyecekler (%39), menstrasyon (%10,3), stres (%76), demir eksikliği (%16,7), vitamin B12 eksikliği (%22,4), ferritin düşüklüğü (%18), mevsimsel değişkenlik (%32) gibi faktörler arasında pozitif; sigara ile negatif bir ilişki olduğu gözlemlendi. İlaç tedavisine ek olarak hastaların %49'u alternatif tedavi yöntemleri kullanmıştı. En sık kullanılan alternatif yöntem ise sumak kullanımı (%26,5) olarak belirlendi.

**Sonuç:** Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastalığın 3. dekatta başladığı ve hastaların yaklaşık yarısının başta sumak olmak üzere alternatif tedavi yöntemlerini tercih ettiği bulundu. Günümüzde RAS'ın etiopatogenezine yönelik tartışmalar halen sürmektedir. Bu çalışmada hastalığın etiopatogenezini ile ilişkili olabilecek farklı sosyodemografik ve klinik faktörler saptanmıştır. Çalışmamız RAS etiopatogenezini belirlemek için prospektif bir çalışma deseni kullanacak gelecek çalışmalar tarafından takip edilebilecektir. (Türkderm 2014; 48: 242-8)

**Anahtar Kelimeler:** Aftöz stomatit, etiopatogenez, rekürren

## Summary

**Background and Design:** The purpose of this study was to obtain data that may provide an insight into the etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis (RAS) by the way of analysing the sociodemographic and clinical characteristics of patients who had been diagnosed with RAS.

**Materials and Methods:** The patients, who were diagnosed with RAS in the dermatology outpatient clinic, between May 2007 and May 2010, were evaluated retrospectively. The data including sociodemographic and clinical characteristics, and treatment options were recorded.

**Results:** A hundred patients (68 women, 32 men) were included in this study. The average age was 40±13.6 years. RAS was more common in patients with middle-income and low education. The most common type of RAS was minor aphthous ulcers (88%). The lesions were most frequently seen on the lateral side of the tongue (34%) and cheek (34%). Sixty percent of patients had a positive family history. Some factors such as biting (12%), tooth brushing (18%), dental disease presence (82%), food (39%), menstruation (10.3%), stress (76%), iron deficiency (16.7%), vitamin B12 deficiency (22.4%), low serum ferritin levels (18%), and seasonal variability (32%) showed positive correlation with RAS. A negative correlation was found between RAS and smoking. Forty-nine percent of patients had used alternative therapies in addition to drug therapy. The most frequently used alternative method was consumption of sumac (26.5%).

**Conclusions:** In contrast to the literature, our study found that RAS is started in the third decade of life and, approximately 50% of patients preferred alternative treatment methods, particularly sumac. Nowadays, discussions about the etiopathogenesis of RAS continue. In this study, we found that different sociodemographic and clinical factors may be associated with the etiopathogenesis of the disease. Our study will be followed by further studies using prospective design to identify the etiopathogenesis of RAS. (Türkderm 2014; 48: 242-8)

**Key Words:** Aphthous stomatitis, etiopathogenesis, recurrent

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Anıl Gülsel Bahalı, Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
Gsm: +90 505 389 32 80 E-posta: anilirli@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 13.11.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.01.2014

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

## Giriş

Rekürren aftöz stomatitin (RAS) klinik olarak tanımı ilk kez Von Miculicz ve Kummel tarafından yapılmıştır<sup>1</sup>. RAS, oral mukozanın ağrılı, rekürren, tekli ya da çoklu ülserasyonları ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır<sup>2</sup>. Canker sores, basit aft ya da kompleks aft gibi isimlerle de bilinmektedir<sup>3</sup>. Etiyojisinde, lokal, mikrobiyal, sistemik, nutrisyonel, genetik, immünojenik ve alerjik faktörler nedensel ajanlar olarak ileri sürülmektedir<sup>1</sup>. Genel popülasyonun yaklaşık %20'si yaşamlarının bazı dönemlerinde RAS'tan etkilenmektedirler<sup>4,5</sup>.

Tanı genellikle öykü ve klinik bulgulara göre konulmaktadır. RAS tanısına özgü tanısal testler yoktur. Ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır. Çünkü BH, MAGIC sendromu, gastrointestinal hastalıklar (Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı gibi), HIV enfeksiyonu, Sweet sendromu, PFAPA sendromu ve siklik nötropeni gibi birçok sistemik hastalık RAS'a benzeyen oral ülserasyonlarla ilişkilendirilmektedir<sup>6</sup>. Minör, major ve herpetiform ülserler şeklinde üç klinik tipi bulunmaktadır. Klinik tiplerinden olan minör RAS (MiRAS) hem çocuk hem de erişkinlerde en sık görülen tiptir<sup>7,8</sup>. Hastaların çoğunda RAS'ın hafif seyirli doğası nedeniyle tedaviye gereksinim duyulmamaktadır. Bununla birlikte sık rekürrens olması ve/veya şiddetli klinik belirtiler gösteren hastalarda ilaç tedavisi gerekebilir<sup>9,10</sup>. Ucuz, etkili ve güvenli olmaları nedeniyle topikal ajanlar RAS tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır<sup>10,11</sup>. Topikal tedavinin yetersiz kaldığı küçük bir grupta sistemik tedavi gerekebilir<sup>12</sup>.

Günümüzde RAS'ın etiopatogenezindeki belirsizlik devam etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda hastaların sosyodemografik-klinik özellikler, tetikleyici faktörler ve tedavide başvurulan yöntemlerin incelenmesi ve aralarındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma grubunu Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine Mayıs 2007-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran öykü ve klinik bulgularla RAS tanısı alan 18 yaşından büyük 100 erişkin hasta oluşturdu. Behçet hastalığı (BH) şüphesi olan veya tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm uygulama tek bir araştırmacı tarafından yürütüldü. RAS tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Gerektiğinde hastalara telefonla ulaşılarak eksik veriler tamamlandı. Çalışmamıza dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet, meslek, sosyoekonomik durum (SED), eğitim düzeyi, hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü varlığı, ağrı/yanma gibi prodromal semptom varlığı, aftöz lezyonun klinik tipi, lezyonun çapı, lezyonun oral mukoza içerisindeki yerleşim yeri, lezyon sayısı, rekürrens sıklığı (ay olarak), lezyonun iyileşme süresi (gün olarak), remisyon süresi (gün olarak), skar oluşumu sorgulandı. Aftöz lezyonların tiplendirmesi lezyon çapı (minör <1 cm, 1 cm> major) ve klinik özelliklerine göre yapıldı. Hangi SED grubunda yer aldıkları, seçenekler halinde (düşük, orta, yüksek SED), hastalara sorularak belirlendi. Ayrıca hastalığı tetikleyici faktör olarak travma, yiyecek, içecek, stres, sistemik ilaç kullanımı, kadın hastalar için menstruasyon, gebelik, menapoz gibi çeşitli faktörler, mevsimsel değişkenlik, sistemik hastalık varlığı, boğaz enfeksiyon sıklığı, diş hastalığı varlığı, sakız kullanımı, sigara kullanımı ve miktarı, alkol kullanımı, bal tüketimi, uygulanan alternatif tedavi yöntemi ve uygulanan tedavi protokolü de değerlendirildi. Yiyecekler domates, çikolata, buğday ürünleri, acı-baharat, süt-süt ürünleri ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. Ayrıca hastaların demir, ferritin, vitamin B12, folik asit, hemoglobin ve hematokrit gibi hematolojik laboratuvar tetkik sonuçları kaydedildi.

Elde edilen veriler araştırmacı tarafından oluşturulan, hastalara ait sosyodemografik, klinik özellikler ile RAS gelişiminde rol oynayabilecek faktörleri içeren Bilgi Toplama Formu'na kaydedildi. Lezyon sayısının çokluğu, sık rekürrens, uzamış iyileşme süresi, kısa remisyon süresi, lezyonun çoklu yerleşimi hastalığın şiddet göstergesi olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Kategorik verilerin değerlendirilmesinde "Ki-kare test" testi, sürekli değişkenlerin analizi için iki grup karşılaştırmaları "Independent samples t test", ikiden fazla grup karşılaştırmaları ise "Varyans Analizi (ANOVA) testi" ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma cinsinden; kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ise frekans ve yüzde cinsinden tablo halinde verilmiştir. İstatistik analizler MedCalc v.11.3.0 ve SPSS v.11.5.1 paket programı ile yapılmıştır. İstatistik analizlerde p<0,05 ise sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen toplam hasta sayısı 100 olup 68'i (%68) kadın, 32'si (%32) erkekti. Kadın/erkek oranı 2,13 ve yaş ortalaması 40±13,6 yıl (en küçük yaş 18, en büyük yaş 76) olarak belirlendi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 27,8±13,7 yıl (en küçük yaş 4, en büyük yaş 70) olarak bulundu. Çalışma grubunun sosyoekonomik özelliklerine bakıldığı zaman hastaların 67'sinin (%67) orta, 20'sinin (%20) düşük ve %13'ünün yüksek gelir düzeyine sahip olduğu saptandı. Hastaların eğitim düzeyi değerlendirildiğinde; 43'ünün (%43) ilköğretim, 32'sinin (%32) yüksekokul, 20'sinin (%20) lise ve 5'inin (%5) eğitimsiz olduğu saptandı. Meslek dağılımında ise hastaların 44'ünün (%44) ev hanımı, 12'sinin (%12) emekli olduğu belirlendi. Çalışan hastalara bakıldığında 8'inin (%8) memur, 6'sının (%6) işçi, 6'sının (%6) serbest meslek sahibi ve geriye kalan 24'ünün (%24) doktor, üniversite öğrencisi, mühendis ya da sağlık sektöründe çalışan diğer meslek gruplarından olduğu saptandı. RAS klinik tiplerine bakıldığında hastalarda en sık minör RAS (MiRAS) tipi saptandı. Hastaların 88'inde (%88) MiRAS, 10'unda (%10) major RAS ve MiRAS, 2'sinde (%2) herpetiform ülser ve MiRAS vardı. RAS lezyon çapları ise 90 (%90) hastada 1 cm altı, 10 (%10) hastada 1 cm ve üzeri olarak saptandı. Aftların oral mukoza içerisindeki yerleşim yeri sayısına bakıldığı zaman hastaların 84'ünde (%84) çoklu yerleşim, 16'sında (%16) tek yerleşim öyküsü mevcuttu. Yerleşim yeri dağılımının sıklığının değerlendirilmesinde hastaların 34'ünde (%34) yanak, 34'ünde (%34) dilin yan kısımları, 26'sında (%26) dudak, 3'ünde (%3) dil sırtı, 2'sinde (%2) dişeti, 1'inde (%1) sert damak yerleşimi olduğu saptandı.

RAS lezyon sayısı değerlendirildiğinde hastaların 12'sinde (%12) 1 lezyon, %59'unda 2-3 lezyon, 17'sinde (%17) 4 lezyon, ve 12 (%12) hastada da 5 ve üzeri lezyon saptandı. Hastaların tamamında prodromal belirtiler bulunmaktaydı. Yirmi sekiz hastada (%28) sadece ağrı, 72 hastada (%72) hem ağrı hem de yanma varlığı saptandı. İyileşme süresi değerlendirilmesinde, hastaların 58'inin (%58) 7 gün ve altı, geriye kalan 42'sinin (%42) 7 günden fazla sürede iyileştiği belirlendi. Aftların rekürrens sıklığı açısından değerlendirilmesinde, ortalama rekürrens sıklığı 28,6±23,9 gün olarak saptandı.

RAS'ta remisyon süresi ile ilgili olarak yapılan incelemede, 28 (%28) hasta remisyon dönemi bildirdi. Ortalama remisyon süresi 300 gün olarak saptandı. Hastaların 72'si (%72) remisyon dönemi tanımlamadı. RAS ile aile öyküsü ilişkisi değerlendirilmesinde, hastaların 60'ında (%60) aile öyküsü pozitif bulundu. Bu hastaların 51'inde (%51) birinci derece akrabalık öyküsü saptandı.

RAS ve tetikleyici faktörler arasındaki ilişkinin incelenmesinde hastalarda çeşitli travma türleri saptandı. Travma türlerine bakıldığında hastaların 28'inde sakız kullanımı, 12'sinde ısırma, 18'sinde diş fırçalama öyküsü kaydedildi. Diş operasyonu öyküsü sadece 2 hastada saptandı. Protez, çürük ve dolgu gibi diş hastalığı varlığı ise hastaların 82'sinde (%82) saptandı. Hastaların çoğunda çoklu diş hastalığı problemi olmakla birlikte en sık (%46) olarak dolgu diş varlığı kaydedildi. RAS ve stres ilişkisi ise hastalarımızın 76'sında (%76) saptandı.

Hastaların sigara kullanım öyküsünün değerlendirilmesinde ise 39 (%39) hastada sigara öyküsü saptanırken bu hastaların sadece %10'u aktif içici olarak belirlendi. Geriye kalan 61 (%61) hastada sigara kullanım öyküsü yoktu. Alkol kullanımı sadece 7 (%7) hastada saptandı.

RAS ve sistemik hastalık beraberliği ise 44 (%44) hastada saptandı. Altı hastada diyabet, 12 hastada hipertansiyon, 12 hastada tiroid hastalığı, 4 hastada migren, 4 hastada gastrit ve kalan grupta ise çeşitli hastalıklara ait öykü mevcuttu. Sistemik ilaç kullanımına bakıldığında ise 27 (%27) hastada ilaç kullanım öyküsü vardı. Sekiz hasta  $\beta$ -bloker, 7 hasta non steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ), 6 hasta tiroid ilacı ve kalanı ise diğer grup ilaçlar kullanmaktaydı.

Yiyeceklerle olan değerlendirmede hastaların 39'unda (%39) yiyeceklerle tetiklenme öyküsü saptandı. RAS ile ilişkide en sık suçlanan yiyecek sınıfının acı-baharat içeren yiyecekler olduğu tespit edildi. Yiyeceklerle tetiklenme öyküsü olan hastaların %61,5'inde acı, %61,5'inde baharat, %28,2'sinde domates, %25,6'sında narenciye, %25,6'sında kuruyemiş, lezyonlarla ilişkisi olduğu ifade edilen yiyecekler olarak belirlendi.

RAS'ın, kadın hastalarımızdaki hormonal faktörler ile ilişkilendirilmesinde, 7 hasta (%10,3) mensturasyon, 2 hasta (%3) gebelik ile ilişki belirten hastaların hiçbirisi menapoz ile bir ilişki belirtmedi.

RAS ve hematitik eksiklikler arasındaki ilişkinin incelenmesinde 16 (%16,7) hastada sadece demir, 22'sinde (%22,4) sadece vitamin B12; 4 (%4,3) hastada da hem demir hem de vitamin B12 eksikliği olduğu belirlendi. Hastaların 18'inde (%18) ferritin düzeylerinde düşüklük saptandı. Folik asit düzeylerinde eksiklik saptanmadı.

Mevsimsel özellik varlığı ile RAS aktivasyonu arasındaki ilişkiye bakıldığında ise; mevsimsel fark bildiren 32 hastanın 17'si (%53,1) en sık kış mevsiminde aktivasyon olduğunu belirtti. Otuz iki hastanın 9'u (%28,1) sık boğaz enfeksiyonu geçirme öyküsü verirken bu 9 hastanın 8'i (%88,9) mevsim olarak kış mevsimini belirtti. Mevsim farklılığı ile boğaz enfeksiyonu sıklığı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,016$ ).

RAS ilaç tedavisine bakıldığında ise hastaların 98'inin (%98) topikal tedavi, 45'inin (%45) ise hem topikal hem de sistemik tedavi aldıkları saptandı. İlaç tedavisi dışında hastaların 49'u (%49) alternatif tedavi yöntemleri denediklerini bildirmişlerdi. En sık kullanılan alternatif yöntem sumak kullanımı (%26,5) olarak saptandı. Bal ve pekmez tüketimi incelendiğinde hastaların 49'unda (%49) bal, 37'sinde (%37) pekmez kullanım öyküsü mevcuttu.

RAS'ın klinik özelliklerini etkileyebilecek faktörler incelendiğinde: RAS Başlangıç Yaşı ile İlişkili Faktörler: Çalışmamızda hastalığın başlangıç yaşı, aile öyküsü olanlarda ortalama  $23,9 \pm 11,8$ , olmayanlarda  $33,7 \pm 14,3$  olarak tespit edildi. Aile öyküsü olanlarda başlangıç yaşının daha erken saptanması istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Travma öyküsü olan hastalarda da başlangıç yaşının daha erken olduğu saptandı; bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,047$ ). Sigarayı bırakmış olan hastalarda RAS başlangıç yaşı daha geç olarak gözlemlendi; sigara öyküsü ve hastalık başlangıç yaşı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

( $p=0,002$ ). Hastalığın başlangıç yaşı ile sosyoekonomik düzey, eğitim düzeyi, stress ve yiyecek tüketimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 1).

Başlangıç yaşı ile lezyonun oral mukozada tek ya da çoklu dağılımı ( $p=0,091$ ), rekürrens sıklığı ( $p=0,448$ ), iyileşme süresi ( $p=0,238$ ) ve remisyon süresi ( $p=0,088$ ) arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

RAS Şiddeti ile İlişkili Faktörler: Hastalık şiddeti ile aile öyküsü, SED, eğitim düzeyi, travma, stres, yiyecek tüketimi ve sigara kullanımı arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalığın şiddet göstergesi olarak belirlenen; lezyon sayısının çokluğu, sık rekürrens, uzamış iyileşme süresi, kısa remisyon süresi, lezyonun çoklu yerleşimi gibi faktörlerle ilişkilendirilebilecek durumlar incelendiğinde: RAS Lezyon Sayısı ile İlişkili Faktörler: Lezyon sayısı ile sosyoekonomik düzey ( $p=0,01$ ), eğitim düzeyi ( $p=0,021$ ) ve yiyecek tüketimi ( $p=0,004$ ) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Buna göre düşük gelir ve eğitim düzeyi olanlarda daha fazla lezyon sayısı saptandı. Tetikleyici yiyecek tüketim öyküsü olanlarda da lezyon sayısı daha fazla bulundu (Tablo 2).

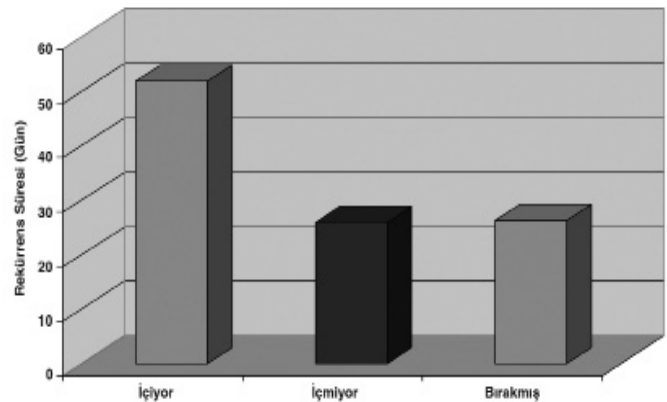
RAS Rekürrens Sıklığı ile İlişkili Faktörler: Rekürrens sıklığı ile sadece sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,004$ ). Buna göre sigara içenlerde rekürrens sıklığının daha az olduğu saptandı.

Sigara içenlerde ortalama  $51,9 \pm 40,6$  günde bir rekürrens gözlenirken, sigara içmeyenlerde  $25,9 \pm 19,7$  günde bir rekürrens olduğu saptandı (Şekil 1).

Sigara içenlerde daha fazla remisyon varlığı bildirilmiş olup; sigara içme öyküsü ve RAS remisyon varlığı arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Günlük tüketilen sigara adedi ile lezyon sayısı ( $p=0,139$ ), yerleşim sıklığı ( $p=0,124$ ), rekürrens sıklığı ( $p=0,986$ ), iyileşme süresi ( $p=0,842$ ), remisyon süresi ( $p=0,551$ ) ve hastalık başlangıç yaşı ( $p=0,780$ ) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

RAS İyileşme Süresi ile İlişkili Faktörler: RAS lezyonlarının iyileşme süresi ile sadece aile öyküsü varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p=0,028$ ). Buna göre aile öyküsü olan RAS hastalarında lezyonların daha uzun sürede iyileştiği saptandı. Aile öyküsü olanlarda RAS lezyonları ortalama  $10,3 \pm 5,2$  günde iyileşirken, aile öyküsü olmayanlarda  $8,4 \pm 2,9$  günde iyileştiği tespit edildi.

Diğer Faktörler: RAS lezyonlarının tekli ya da çoklu yerleşim özellikleri ve remisyon süreleri ile aile öyküsü, sosyoekonomik düzey, eğitim düzeyi, travma, stres, yiyecek tüketimi ve sigara kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.



Şekil 1. Sigara ve RAS rekürrens süresi arasındaki ilişki

## Tartışma

RAS, tümüyle tedavi edilebilen bir hastalık olmaması, kronik seyri ve tek bir ideal tedavi yönteminin bulunmaması nedeniyle yaşam kalitesinde belirgin olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. RAS yakınması ile polikliniğimize başvuran erişkin hastaların cinsiyet dağılımlarına bakıldığında kadın cinsiyetin daha fazla olduğu görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada da RAS'ın her iki cinsiyette görülmele birlikte kadın cinsiyette daha sık görüldüğü bildirilmektedir<sup>4,8</sup>. Ülkemizde de, Çiçek ve ark. tarafından, RAS'lı hastalarla yapılan bir çalışmada kadın cinsiyetin fazla olduğu saptanmıştır<sup>13</sup>. Çalışmamızda RAS hastalarının ortalama yaşı  $40 \pm 13,6$  olarak saptandı. RAS ortalama başlangıç yaşı ise  $27,8 \pm 13,7$  olarak bulundu. En erken başlangıç yaşı 4, en geç başlangıç yaşı 70'ti. Bulgularımıza göre RAS'ın ortalama başlangıç yaşı 3. dekattır. Literatürde ise RAS'ın en sık görüldüğü başlangıç yaş aralığının 2. dekat olduğu görülmektedir<sup>14</sup>. Hastaların eğitim düzeyi, sosyoekonomik durum ve mesleki özellikleri incelendiğinde; RAS'ın, düşük eğitim düzeyi olanlarda, orta gelir düzeyi olanlarda ve ev hanımlarında daha sık görüldüğü saptandı. Ayrıca orta gelirli ve düşük eğitim düzeyi olanlarda lezyon sayısının daha fazla; yüksek eğitim ve yüksek gelir düzeyi olanlarda daha az olduğu gözlemlendi. Literatürde RAS'ın yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık görüldüğü bildirilmiş, bu durum bu popülasyonda karşılaşılan stres faktörleri ile ilişkilendirilmiştir<sup>15-17</sup>. Bölgemizin sosyoekonomik özellikleri göz önünde bulundurulduğunda bulgularımızdaki bu farklılık şaşırtıcı değildir. Düşük eğitim düzeyinin neden olduğu işsizlik ve orta gelir düzeyinde gözlenen ekonomik sorunların neden olduğu stres faktörü bu hasta popülasyonunda RAS sıklığındaki artışı açıklayabilir. Klinik olarak RAS'ın ağrı ve yanma hissi ile ortaya çıktığı bildirilmektedir<sup>12</sup>. Hastalarımızda ağrı ve yanma hissi şeklinde prodromal belirtiler olduğu

kaydedildi. MiRAS, RAS hastalarının yaklaşık %80'ini etkileyen en sık görülen klinik tablodur<sup>7,18</sup>. Bir-beş adet olabilen lezyonların çapı genellikle 10 mm'den daha küçüktür. Dudaklar, yanak, dil ve ağız tabanı en sık gözlenen yerleşim bölgeleridir<sup>7,18,19</sup>. Lezyonlar 4-14 gün içinde iyileşmektedir<sup>7</sup>. Rekürrens, RAS'ın karakteristik özelliğidir. MiRAS'da ayda 1-4 kez rekürrens görülebilir. Genel olarak hastalar hastalığın sadece bir klinik tipine sahiptirler. Yine de iki ayrı klinik tipin aynı anda bulunabildiği bildirilmiştir<sup>20</sup>. Hastalarımızın 88'inde (%88) MiRAS saptanması, en sık görülen RAS tipinin MiRAS olduğu şeklindeki mevcut literatürü desteklemektedir. En sık yerleşim yeri ilk sırada yanak ve dilin yan kısımları, ikinci sırada dudak olarak saptandı. Hastaların %30'unda çoğunlukla ayda 2 kez rekürrens sıklığı mevcuttu.

Literatürde RAS'ın kesin etiolojisi hakkında otoriteler arasında oluşmuş bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bununla birlikte lokal travmatik, mikrobiyal, sistemik, nutrisyonel, genetik, immünolojik ve alerjik faktörlerin RAS etiolojisinde rol oynadıkları düşünülmektedir<sup>1</sup>.

Aile öyküsü varlığı birçok çalışmada RAS'lı hastalarda hastalık gelişimini ve klinik seyrini etkileyen bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. RAS'lı hastalarla yapılan çalışmalarda hastaların %42-67,3'ünde pozitif aile öyküsü saptandığı bildirilmiştir<sup>18,19,21</sup>. Ülkemizde de Köybaşı ve ark. yaptıkları bir çalışmada aile öyküsü varlığını %54,2 olarak bulmuştur<sup>22</sup>. Bulgularımız literatürle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda aile öyküsü varlığı hastaların %60'ında saptandı. Aile öyküsü verenlerin %51'inden 1. derece akrabalık öyküsü alındı. RAS ve aile öyküsü arasındaki bu yakın ilişki genetik özelliklerle birlikte aile üyelerinin gelenekleri ve alışkanlıklarının benzerliğinden kaynaklanıyor olabilir. Akrabalık derecesi yakınlaştıkça bu benzerliklere daha yüksek oranda rastlanması nedeniyle ilişkinin 1. derece akrabalarda daha yüksek bulunması şaşırtıcı değildir. Ayrıca pozitif aile öyküsü olan

**Tablo 1. RAS başlangıç yaşı ile ilişkili faktörler**

		Hastalık başlangıç yaşı		p-
		Ortalama	Standart sapma	
Aile öyküsü	Var	23,9	11,8	0,001*
	Yok	33,7	14,3	
SED*	Düşük	29	13,7	0,108
	Orta	28,9	13,9	
	Yüksek	20,3	11	
Eğitim	Yok	51	15,9	0,109
	İlköğretim	29,4	12,3	
	Lise	25,8	11,4	
	Yüksekokul	23,3	12,9	
Travma	Var	23,4	11,3	0,047*
	Yok	29,5	14,2	
Yiyecek	Var	29,1	15	0,475
	Yok	27	12,8	
Stres	Var	27,3	13,5	0,518
	Yok	29,4	14,4	
Sigara	İçiyor	17,8	10,7	0,002*
	İçmiyor	26,4	12	
	Bırakmış	34,2	15,2	

\*SED: Sosyoekonomik düzey, RAS: Rekürren aftöz stomatit

RAS'lı hastalarda aile öyküsü olmayanlara göre oral ülserlerin daha erken yaşta gelişmekte olduğu ve klinik seyrinin daha şiddetli olduğu bildirilmektedir<sup>23,24</sup>. Bizim çalışmamızda da aile öyküsü olanlarda hastalık başlangıç yaşının daha erken olduğu ve lezyon iyileşme süresinin de daha uzun olduğu saptandı. Mevcut bulgularımız aile öyküsünün hastalık seyrinde önemli bir faktör olduğu tezini desteklemektedir.

Isırma, diş fırçalama ve diş operasyonları gibi lokal travmatik olayların hastalığa yatkın kişilerde tetikleyici faktör olabileceği kabul edilmektedir<sup>18,25</sup>. Diş protezi kullanımının oral mukozal lezyon gelişim riskini arttırdığı bildirilmektedir<sup>26</sup>. Çalışmamızda da hastalarımızda sakız kullanımı, ısırma, diş fırçalama gibi faktörlere ait lokal travma öyküsü bulunması; hastaların %82'si gibi büyük bir çoğunluğunda protez, çürük ve dolgu gibi bir diş hastalığı varlığı bu verileri destekler görünmektedir. Travma ile hastalık şiddeti arasında ise anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte travma öyküsü olan hastalarda başlangıç yaşının daha erken olduğu saptandı. Çeşitli travmatik nedenler ve diş hastalıkları oral mukoza bütünlüğünü bozmaktadır<sup>25</sup>. Oral mukoza bütünlüğünün bozulmasının, değişik tetikleyici faktörlere maruziyeti kolaylaştırarak, bireyde RAS gelişim riskini arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle, oral mukoza bütünlüğünde hasara neden olabilecek tüm faktörlerin ortadan kaldırılması, RAS tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır.

Literatürde, RAS ile stres ilişkisini araştıran çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir. RAS ve stres ilişkisini gösteren yayınlar olmakla birlikte<sup>18,19,25,27</sup>, ilişki olmadığına dair yayınlar da mevcuttur<sup>28,29</sup>. Gallo ve ark. tarafından 25 RAS'lı hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada; stres faktörü, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur<sup>27</sup>. Safadi tarafından 684 hasta ile yapılan çalışmada, hastaların %51'i hastalığı stres ile ilişkilendirmiştir<sup>19</sup>. Yine McCullough ve ark. da stres ile RAS arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır<sup>18</sup>. Bunların aksine Pedersen

RAS ve stres arasında anlamlı bir ilişki bildirmemiştir<sup>28</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da RAS başlangıcının ve rekürrenslerinin stresten etkilenmedikleri görülmüştür<sup>29</sup>. Bu çalışmaya paralel olarak çalışmamızda da RAS başlangıcı ve hastalık şiddeti ile stres arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bununla birlikte hastalarımızın %76'sında stres varlığının ifade edildiği dikkati çekti. Bu bulgular ışığında stresin RAS başlangıcını ya da şiddetini fazla etkilemediği; bununla birlikte RAS'ın, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkileyerek strese yol açtığı düşünüldü. Yine de hastaların strese yol açabilecek faktörlerden uzaklaşmalarının sağlanmasının RAS tedavisinde rol oynayabileceği düşünülebilir.

Sigaranın RAS üzerine önleyici bir etkisi bulunmaktadır. Sigara fiziksel ve kimyasal bir travma olmasına rağmen, birçok araştırmacı sigara içenlerde RAS'ın daha az görüldüğünü bildirmiştir<sup>30-33</sup>. Sigaranın bu önleyici etkisi için değişik mekanizmalar öne sürülmektedir. Birinci mekanizma sigaranın oral mukozada sebep olduğu keratinizasyonla ilişkilidir. Keratin tabakası çeşitli tetikleyici etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak davranabilir<sup>25</sup>. Olası diğer mekanizma ise nikotininle ilişkilidir. Nikotinin direkt anti-inflamatuvar etkisinin koruyucu rol oynayabileceği düşünülmektedir<sup>9</sup>. Çalışmamızda hastaların %39'unda sigara kullanım öyküsü vardı. Sigara kullanım öyküsü olan hastalarda RAS başlangıç yaşı daha geç olarak saptandı. Ayrıca sigara kullanımı olanlarda hastalık remisyon varlığı daha sık, rekürrens sıklığı ise daha az olarak belirlendi. Bu sonuçlar, mekanizması tam olarak açıklanamılsa da, sigaranın RAS üzerindeki koruyucu etkinliğini desteklemektedir.

RAS ve alkol kullanımı arasındaki ilişki sigara kullanımına göre daha az araştırılmıştır. Pentenero ve ark.'nın oral mukozal lezyonları olan 4098 hasta ile yaptıkları çalışmada toplam 71 RAS hastasında, alkol kullanımı ile RAS arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir<sup>34</sup>. Alkol kötüye kullanımı olanlarda oral mukozal lezyonların değerlendirildiği

**Tablo 2. RAS lezyon sayısı ile ilişkili faktörler**

		Lezyon Sayısı					P,
		1	2	3	4	5 ve üstü	
Aile öyküsü (%)	Var	8,3	31,7	28,3	18,3	13,3	0,695
	Yok	17,5	27,5	30	15	10	
SED* (%)	Düşük	0	5	55	25	15	0,010*
	Orta	13,4	35,8	22,4	16,4	11,9	
	Yüksek	23,1	38,5	23,1	7,7	7,7	
Eğitim (%)	Yok	0	20	20	20	40	0,021*
	İlköğretim	4,7	18,6	41,9	18,6	16,3	
	Lise	10	40	25	15	10	
	Yüksekokul	25	40,6	15,6	15,6	3,1	
Travma (%)	Var	14,8	37	25,9	18,5	3,7	0,456
	Yok	11	27,4	30,1	16,4	15,1	
Yiyecek (%)	Var	7,7	23,1	48,7	17,9	2,6	0,004*
	Yok	14,8	34,4	16,4	16,4	18	
Stres (%)	Var	14,5	25	31,6	18,4	10,5	0,190
	Yok	4,2	45,8	20,8	12,5	16,7	
Sigara (%)	İçiyor	10	30	30	10	20	0,709
	İçmiyor	13,1	29,5	23	21,3	13,1	
	Bırakmış	10,3	31	41,4	10,3	6,9	

\*SED: Sosyoekonomik düzey, RAS: Rekürren aftöz stomatit

bir çalışmada ise 693 hastanın sadece 15'inde (%2,2) aftöz ülserasyon varlığı saptanmıştır<sup>35</sup>. Alkol kullanımının değerlendirildiği incelememizde de, hastalarımızın sadece %7'sinde alkol kullanımı saptandı. Bulgularımız literatürü desteklemektedir ancak; hem kadın cinsiyet hem de düşük gelir düzeyine sahip olan hastaların yoğunlukta olduğu örneklemimizde, kültürel özellikler ve maddi sıkıntılarının, hastaların alkol kullanımını zorlaştırmış olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

BH, MAGIC sendromu, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, Çölyak hastalığı ve siklik nötropeni gibi birçok sistemik hastalıkta RAS'e benzeyen oral ülserasyonların görülebildiği bilinmektedir<sup>6</sup>. RAS hastalarımızın %44'ünde sistemik hastalık vardı. Bu hastalıkların çoğu hipertansiyon, tiroid hastalığı, diyabet gibi hastalıklardı. BH ya da şüphesi olan hastaların dahil edilmediği çalışmamızda oral ülserasyonlarla ilişkili diğer sistemik hastalıklara rastlanmadı.

RAS ile ilişkilendirilen ilaçlar; NSAİİ<sup>36,37</sup>, β-blokerler<sup>38</sup>, kaptopril<sup>39</sup>, altın tuzları, niflumik asit, fenindion<sup>40</sup>, nikorandil<sup>41</sup>, fenobarbital<sup>42</sup> ve sodyum hipoklorid<sup>43</sup>. RAS hastalarımızın 27'sinde (%27) sistemik ilaç kullanımı vardı. Bu ilaçların çoğu NSAİİ'ler, β-blokerler ve tiroid ilaçlarıydı. Hastalarımızda en sık görülen sistemik hastalıkların hipertansiyon ve tiroid hastalıkları olduğu dikkate alındığında β-blokerler ve tiroid ilaçlarının daha sık kullanılması beklenen bir bulguydu. Örneklemimizde sık kullanılan diğer ilaç grubunun NSAİİ'ler olması da gündelik yaşamda en sık kullanılan ağrı kesici ilaçlar olması nedeniyle şaşırtıcı bir bulgu değildi. Ayrıca, çalışmamızda ilaç kullanımı olan hastaların çoğunda, RAS başlangıcının ilaç kullanımından daha önce olması, ilaç kullanımı ve RAS arasında direk etiyolojik ilişki kurmamızı engelledi.

RAS ve yiyecekler arasındaki ilişkiye yönelik yaptığımız değerlendirmede, hastalarımızın %39'unda değişik türden yiyeceklerle tetiklenme öyküsü saptandı. En sık suçlanan yiyecek türünün acı-baharat içeren yiyecekler olduğu tespit edildi. Daha nadir olmakla birlikte domates, narenciye, kuruyemiş ve çikolata da RAS'la ilişkilendirilen diğer yiyeceklerdi. Ayrıca çalışmamızda tetikleyici yiyecek tüketim öyküsü olan hastalarda lezyon sayısının daha fazla olduğu da dikkati çekti. Literatürde ise RAS ve yiyecekler arasındaki nedensel ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bulgularımızı destekler nitelikte çikolata, kahve, yerfıstığı, tahıllar, badem, çilek, peynir, domates, acı ve baharatlı yiyeceklerin oral ülserasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir<sup>25</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da aftöz stomatit ile diyet alışkanlıkları arasındaki ilişki araştırılmış ve baharatlı yiyecek tüketiminin aftlarla ilişkili olduğu saptanmıştır<sup>44</sup>. RAS ve yiyecek tüketimi arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da bulunmaktadır<sup>18,19</sup>. Mevcut literatür ve bulgularımız, yiyecek hassasiyetinin RAS için etiyolojik bir faktör olmaktan ziyade, hazırlayıcı ve hastalık şiddetini arttıran bir faktör olduğu görüşünü desteklemektedir.

Hormonal faktörler ile RAS arasındaki ilişki tam olarak netleşmemiştir. RAS ile menstrual siklus arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar<sup>45-47</sup> bulunmakla birlikte; yapılan sistematik bir derlemede, RAS ile menstrual siklus, gebelik ve menapoz arasında belirgin bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir<sup>48</sup>. Çalışmamızda hastaların %10,3'ü menstrasyon ile alevlenme belirtirken; %3'ü gebelik ile şikayetlerinde azalma olduğunu belirtti. Hastalarımızda menapoz ile ilişki saptanmadı. RAS etiyolojisinde nutrisyonel eksikliklerin rol oynadığını gösteren çalışmalar bildirilmiştir. RAS hastalarının %5-10 gibi küçük bir alt grubunda demir, ferritin, folat, çinko, vitamin B1, B2, B6 ve B12' nin düşük serum düzeyleri gösterilmiştir<sup>49-52</sup>. Ülkemizde de Pişkin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum demir, ferritin, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin RAS ile olan ilişkisi araştırılmış; sonuçta düşük vitamin

B12 düzeyi dışında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır<sup>53</sup>. Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada RAS hastalarının %26,3'ünde vitamin B12, %25,4'ünde ise ferritin düzeyi düşüklüğü saptandığı bildirilmiştir<sup>54</sup>. Bu bilgilere ek olarak, yapılan bir çalışmada RAS hastalarına başlangıç vitamin B12 düzeyi ile bağımsız olarak verilen 1000 mcg vitamin B12'nin RAS rekürrens sıklığı, ülser sayısı ve ağrı şikayetinde belirgin düzelleme sağladığı bildirilmiştir<sup>55</sup>. Çalışmamızda RAS ve hematitik eksiklikler arasındaki ilişkinin saptanması için hastaların demir, ferritin, vitamin B12, folik asit, hemoglobin ve hematokrit kan düzeyleri incelendi. Hastalarımızda da özellikle vitamin B12 düzeyinde düşüklük saptandı. Yapılan çalışmalar sonucunda, RAS ile hematitik eksiklikler arasındaki etiyolojik ilişki kesinleşmemekle birlikte, özellikle vitamin B12, demir ve ferritin düzeylerinde saptanan düşüklükler ve hastaların bu eksikliklere yönelik uygulanan tedavilerden fayda görmeleri, RAS hastalarının bu yönden araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Mevsimsel özellik varlığı ile RAS aktivasyonu arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hastalarımızın %32'sinin mevsimsel aktivasyon bildirdiği saptandı. En sık aktivasyon kış mevsimindeydi. Mevsimsel aktivasyon ve beraberinde sık boğaz enfeksiyonu geçirme öyküsü veren hastaların %88,9'u kış mevsiminde aktivasyon belirtti. İstatistiksel olarak da anlamlı bulunan bu ilişki RAS ile oral streptokoklar arasındaki etiyolojik ilişkiyi destekler görünüdü.

RAS'ın etiyolojisi henüz bilinmediği için, kesin bir tedavisi de bulunmamaktadır. Mevcut tedavi yöntemlerinin hastalığı iyileştirmede yetersiz kalması, hastaları, alternatif tedavi yöntemlerini denemeye itmektedir. Çalışmamızda da hastalarımızın %49'unun alternatif tedavi denemiş olduğunu saptadık. Hastalarımızın en sık kullandıkları alternatif tedavi yöntemi sumak çiğnemek ya da sumak gargarası (%26,5) yapmaktı. Bitkilerin doğal antioksidan özellikleri olduğu bilinmektedir. Sumak bitkisinin de güçlü antioksidan etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir<sup>56</sup>. Literatürde de RAS'ta alternatif tedavi kullanımı üzerine yayınlar bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde; RAS'lı 530 üniversite öğrencisi ile çalışılmış, %32,2'sinin alternatif tedavi uyguladıkları saptanmıştır. Bu hastaların %34'ü tahin, %21'i tuzlu su ile gargara ve %7'si limon/limontuzu kullandıklarını belirtmişlerdir<sup>57</sup>. Alternatif tedavi çeşidi ve uygulamasının, kişilerin sosyokültürel özellikleri ve çevresel faktörler ile ilişkili olabileceği ve bu nedenle bölgesel değişiklikler gösterebileceğini düşünmekteyiz.

Antik çağlardan bu yana balın birçok hastalıkta geleneksel tıbbın bir parçası olarak kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Balın antibakteriyel, antiviral, antioksidan, antiinflamatuvar ve antitümöral etkileri olduğu bildirilmiştir<sup>58</sup>. Ülkemizde yapılan bir hayvan deneyinde de balın oral mukoza ülserlerinin iyileşmesi üzerine etkisi gösterilmiştir<sup>59</sup>. Hastalarımızın %49'unda hergün düzenli olarak bal kullanım öyküsünün mevcut olduğu çalışmamızda balın RAS üzerindeki olası iyileştirici etkisine yönelik görüşü destekleyen net bir bulguya ulaşılamadı.

RAS'ın sosyodemografik özellikleri, klinik görünümü ve tetikleyici faktörlerinin değerlendirildiği bu çalışmayla, literatüre bir yenisi daha eklenmiştir. Bununla birlikte retrospektif olması, sadece hastane temelli olması, kontrol grubunun olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarıydı.

### Sonuç

RAS, bireyin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri ve ilişkili olabileceği sistemik hastalıklar nedeniyle ihmal edilmemesi gereken bir hastalıktır. Hastalarda iyi bir ayırıcı tanı yapılmalıdır. RAS'ın sistemik hastalıklarla ilişkisi saptandığında gerektiğinde hasta takibinde multidisipliner bir yaklaşımı gerektirebilir. RAS birçok tetikleyici faktörle ilişkilendirilmekte ve tetikleyici faktörün varlığı hastalığın klinik seyrini etkilemektedir. Bu

nedenle lokal travma, diş hastalığı, stres, ilaçlar, yiyecekler ve hematinek eksiklikler gibi tetikleyici faktörlerin saptanarak ortadan kaldırılması tedavi açısından önemlidir. Günümüzde RAS alanındaki tartışmalar halen sürmektedir. Bu konuda araştırmacılar tarafından oluşturulmuş bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bu nedenle gelecekte RAS etiyopatogenezi, risk etmenleri, klinik seyri ve tedavisine yönelik yapılacak, bilimsel güvenilirliği yüksek çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

## Kaynaklar

- Ship JA: Recurrent aphthous stomatitis: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;81:141-7.
- Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, et al: Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic, and hypersensitivity aspects. *JAMA* 1966;196:129-36.
- Zunt SL: Recurrent aphthous ulceration—An update. *J Ind Dent Assn* 1985;64:27-33.
- Axell T, Henricsson V: The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985;43:121-5.
- Stanley HR: Aphthous lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1972;33:407-16.
- Scully C, Porter S: Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008;46:198-206.
- Porter SR, Scully C, Pedersen A: Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9:306-21.
- Field EA, Brookes V, Tyldesley WR: Recurrent aphthous ulceration in children: a review. *Int J Pediatric Dent* 1992;2:1-10.
- Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, et al: Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:221-34.
- Casiglia JM: Recurrent aphthous stomatitis: Etiology, diagnosis and treatment. *Gen Dent* 2002;50:157-66.
- Barrons RW: Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *AJHP* 2001;58:41-53.
- Akintoye SO, Greenberg MS: Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin N Am* 2005;49:31-47.
- Çiçek Y: Rekürren aftöz stomatitlerin tedavisinde çinkonun yeri. *Uzmanlık Tezi. Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 2000.*
- Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, et al: Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000;31:95-112.
- Miller MF, Ship II: A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a Professional population, 1958–1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977;43:532-7.
- Crivelli MR, Aguas S, Adler I, et al: Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in school children. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:58-60.
- Ship II: Socio-economic status and recurrent aphthous ulcers. *J Am Dent Assoc* 1966;73:120-3.
- McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C: Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? *J Oral Pathol Med* 2007;36:615-20.
- Safadi RA: Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients. *BMC Oral Health* 2009;9:31-6.
- Vanhale HM, Rogers RS, Doyle JA, et al: Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1981;117:779-81.
- Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, et al: Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;74:463-5.
- Koybasi S, Parlak AH, Serin E, et al: Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006;27:229-32.
- Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, et al: The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;49:409-12.
- Ship II: Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965;44:837-44.
- Çağlayan F, Yılmaz AB: Rekürren aftöz stomatitisi. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg* 2009;19:47-54.
- Espinoza I, Rojas R, Aranda W, et al: Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *J Oral Pathol Med* 2003;32:571-5.
- Gallo Cde B, Mimura MA, Sugaya NN: Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:645-8.
- Pedersen A: Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989;18:119-22.
- Yıldız M, Ünal G: Yineleyen aftöz stomatitde psikiyatrik komorbidite ve depresyonla ilişki. *Türkdern* 2003;37:28-31.
- Atkin PA, Xu X, Thornhill MH: Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002;8:173-6.
- Salonen L, Axell T, Hellden L: Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990;19:170-6.
- Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, et al: Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000;39:358-60.
- Scully C, Gorsky M, Nur FL: Aphthous ulcerations. *Dermatologic Therapy* 2002;15:185-205.
- Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, et al: The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008;14:356-66.
- Harris CK, Warnakulasuriya KA, Cooper DJ, et al: Prevalence of oral mucosal lesions in alcohol misusers in south London. *J Oral Pathol Med* 2004;33:253-9.
- Healy CM, Thornhill MH: An association between recurrent oro-genital ulceration and non-steroidal antiinflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24:46-8.
- Atilganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, et al: Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. *Türkdern* 2006;40:60-2.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, et al: Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case control study. *Br J Dermatol* 2000;143:1261-5.
- Corone S, Davido A, Corone P: A rare complication of captopril: ulceration of the lingual and jugal mucosa. *Rev Med Interne* 1987;8:73-4.
- Kuffer R, Baumont M, Brocheriou C: Oral aphthoid toxic dermatoses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1976;77:747-55.
- Shotts RH, Scully C, Avery CM, et al: Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:706-7.
- Kennet S: Stomatitis medicamentosa due to barbiturates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1968;25:351-6.
- Menni S, Piccinno R, Pistrutto MG: Ulcerative stomatitis in a neonate due to a chlorine antiseptic. *Contact Dermatitis* 1988;18:320-1.
- Erdoğan FG, Çakır GA, Gürlü A, et al: Oral aftların beslenme ve bazı kişisel değişkenlerle ilişkisinin değerlendirilmesi. *Türkdern* 2009;43:107-11.
- Bogges KA, Williamson HO, Homm RJ: Influence of the menstrual cycle on systemic diseases. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1990;17:321-42.
- Segal AL, Katcher AH, Brightman KJ, et al: Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res* 1974;53:797-803.
- Filiz EE, Öztürkcan S, Yüceyar H, et al: Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde helikobakter pilorinin rolü. *Türk Klin Dermatoloji* 2002;12:61-5.
- McCartan BE, Sullivan A: The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992;80:455-8.
- Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, et al: Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991;20:389-91.
- Wray D, Ferguson MM, Mason DK, et al: Recurrent apthae: Treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975;2:490-3.
- Challacombe SJ, Scully C, Keevil B, et al: Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Pathol* 1983;12:290-9.
- Endre L: Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:559-61.
- Piskin S, Sayan C, Durukan N, et al: Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J EADV* 2002;16:66-7.
- Solak TN, Aydemir S, Sezer T, et al: Rekürren aftöz stomatitli hastalarda hematolojik değişiklikler. *Türk Klin Dermatoloji* 2007;17:150-4.
- 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.
- Koşar M, Bozan B, Temelli F, Başer KHC: Antioxydant activity and phenolic composition of sumac (*rhus coriaria* L.) extracts. *Food Chem* 2007;103:952-9.
- Sawair FA: Recurrent aphthous stomatitis: do we know what patients are using to treat the ulcers? *J Altern Complement Med* 2010;16:651-5.
- Viuda-Martos M, Ruiz-Navajas Y, Fernández-López J, et al: Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *J Food Sci* 2008;73:117-24.
- Yılmaz N, Nisbet O, Nisbet C, et al: Biochemical evaluation of the therapeutic effectiveness of honey in oral mucosal ulcers. *Bosn J Basic Med Sci* 2009;9:290-5.