

K.K.T.C.
YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ER,CR:YSGG LAZERİN REKÜRRENT AFTÖZ
STOMATİT TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diş Hek. Mohammed Rateb ALBABA

Periodontoloji Programı

DOKTORA TEZİ

LEFKOŞA

2017

K.K.T.C.

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ER,CR:YSGG LAZERİN REKÜRRENT AFTÖZ STOMATİT
TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Diş Hek. Mohammed Rateb ALBABA

Periodontoloji Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. H. Güney YILMAZ

LEFKOŞA

2017

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma
Aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.01.17

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kenan Eratalay

Jüri

Prof. Dr. Atilla BERBEROĞLU

Jüri

Doç. Dr. Güliz Nigar Güncü

Jüri

Doç. Dr. H. Güney YILMAZ

Jüri

Yrd. Doç. Dr. Hayriye TÜMER

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğı'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ÇALIŞ

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında yol gösteren ve destek olan ve doktora danışmanım değerli hocam Doç. Dr. H. Güney Yılmaz'a,

Doktora eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen, birçok konuda tecrübelerinden faydalandığım Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Atilla Berberoğlu'na,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, bana tez hazırlanması sırasında destek olan sevgili arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Hayriye TÜMER ve Diş Hekimi Ayşe Çaygür'e,

Büyük fedakarlık ve sevgiyle bu günlere gelmemi sağlayan ve her zaman yanımda olan canım babam Dr. Rateb Abdelmoeti ALBABA ve annem'e, bana eğitim hayatım boyunca manevi destek veren dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Albaba, MR. Er,Cr:YSGG lazerin Rekürrent aftöz stomatit tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi. Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Periodontoloji Programı, Doktora Tezi, Lefkoşa, 2017.

Travmatik ülserasyonlardan sonra, müköz membranları etkileyen en yaygın lezyonlar rekürrent aftöz ülserlerdir. Rekürrent aftöz ülserler ağrılı, tekrarlayan, oval veya yuvarlak şekilli, sınırları belirgin ve eritematöz, sarı veya gri tabanlı lezyonlardır. Rekürrent aftöz ülserlerin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyolojik faktörler arasında, alfa-hemolitik streptococcal enfeksiyonlar, immün sistemin zayıflaması, folik asit, demir veya B12 vitamini eksikliği gösterilmiştir. Predispozan faktörlerin ise stres, travma, yiyecek alerjisi ve hormonal dengesizlikler olduğu belirtilmiştir. Rekürrent aftöz ülserler ayrıca Behçet hastalığı, Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan kişilerde de görülmektedir. Rekürrent aftöz ülserler bir dişhekimi için tedavi etmesi en zor oral lezyonlar arasındadır.

3 tip rekürrent aftöz ülser vardır.

1.Minör aftlar: Klinik olarak küçük, tek veya çift görülebilen, sınırları belirgin, yaklaşık 1 cm çapındaki lezyonlardır. Dil üzerinde, yapışık olmayan mukozada, serbest dişeti, ağız tabanı ve yumuşak damakta ortaya çıkarlar. Minör aftlı hastalar ağrı, ağızda yanma ve yemek yemede zorluk şikayetleri ile gelirler. Lezyonlar genelde 7 ile 10 gün arasında iz bırakmadan iyileşirler. Minör aft ile gelen hastalar tüm aftöz ülserli hastaların %80'ini oluşturur.

2.Major aftlar: Klinik olarak minör aftların bir çeşidi olarak tarif edilirler. Major aftların çapları 1 cm'den daha büyüktür, iyileşmeleri 1 ayı alabilir ve iz bırakabilirler. Major aftı olan hastalar daha şiddetli ağrı ve yutamama şikayeti ile gelirler. Major aftlı hastalar tüm aft hastalarının %10'unu oluşturur.

3.Herpetiform aftöz ülserler: Herpes simplex virüsünün neden olduğu ülserlere çok benzemektedirler. Herpetiform aftöz ülserler yapışık olmayan dişetinde 100 toplu iğne başı büyüklüğünde başlar ve birleşerek düzensiz yapıda ülser alanlar oluşturur. Herpetiform aftöz ülserlerin semptomları ağrı, ağızda yanma ve disfajidir. Bu tip ülserler tüm vakaların %10'unu oluşturur.

Rekkürent aftöz ülserler için birçok tedavi alternatifi vardır. Fakat bu tedaviler iyileştirici değil, hastaya kısa süreli rahatlık sağlayan tedavilerdir ve birçoğunun yan etkileri vardır. Bir tedavi alternatifi olan tetrasiklin içeren gargaralar, hamile bayanlarda ve 8 yaş altı çocuklarda dişlerde renklenmelere neden olduğundan dolayı kontrendikedir. Ayrıca tetrasikline bağlı oral candidiasis de oluşabilmektedir.

Triamcinolone (Kenalog), betamethasone, hydrocortisone ve fluocinonide gibi topikal steroidler de oral candidiasise neden olabilmektedirler. Prednisone gibi sistemik steroid tedavisinin de hiperglisemi gibi yan etkileri vardır.

Thiamide de teratojeniktir ve hamile bayanlarda kullanımı uygun değildir. Mide bulantısı, kilo alımı ve çeşitli fonksiyonel rahatsızlıklara neden olmaktadır. Vitamin B12 kullanımı, ishal, kaşıntı ve ekzamalara neden olabilir. Phenelzine gibi, monoamine oxidase inhibitor (MAO) kullanımı diyet modifikasyonları gerektirir. Çünkü hipertansif krize neden olabilir. MAO inhibitörü kullanımının diğer yan etkileri uykusuzluk, baş ağrısı, kabızlık ve mide bulantısıdır.

Klorheksidin glukonat içeren ağız gargaralarının kullanımı ise sadece minor aft tedavisinde başarılı oldukları gösterilmiştir. Klorheksidin glukonat kullanımının yan etkileri ise dişlerde ve restorasyonlarda renklemelere neden olmasıdır.

Günümüzde düşük yoğunluklu lazerler kullanılarak rekürrent aftöz ülserlerin tedavi edilebileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Rekürrent aftöz ülserlere düşük yoğunlukta lazerler uygulandığı zaman ağrının azaldığı ve iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Lazerler mitokondrideki oksidatif fosforilasyonu ve inflamatuvar yanıtı uyarak yara iyileşmesini hızlandırdıkları ve ağrıyı azalttıkları gösterilmiştir. Düşük ya da yüksek doz diode lazerler aftların tedavisinde diş hekimliğinde yeni bir teknoloji olarak kullanılmaktadır. Er,Cr:YSGG lazerler ise dental laerler içerisinde en son üretilmiş lazerler olup diş hekimliğinde FDA onayı ile birlikte kullanıma girmiştir. Bu lazerler özellikle oral yumuşak dokularda anestezi gerektirmeden kullanılabildiği için günümüzde rutin dental işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadır.

Planladığımız bu çalışmada, ağız içinde iki farklı bölgede bulunan aftlara rastgele olarak birine Er,Cr:YSGG uygulanırken, aynı lazer diğerine emisyon olmadan uygulanmıştır. Randomizasyon zarf yöntemi ile yapılmıştır. Er,Cr:YSGG laser ucu lezyona 0.25 watt, 20 Hz, %10 hava %0 su ayarlarında non-kontakt, MG6 safır uç ile 20 saniye boyunca uygulanmıştır. Bu işlemlerin hiçbirinde hasta ağrı duymayacağı için lokal anestezi yapılmamıştır. Bu araştırmanın sonunda test grubunda Plasebo ve lazer gruplarının preoperatif ve postoperatif VAS skorları karşılaştırıldığında lazer radyasyonunun tedaviden hemen sonrasında ağrının azalması üzerine etkinliği anlamlı bulunmuştur ve bu etkinin çalışma boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir ($p<0.01$). Test grubunda tedaviden hemen sonra, 1, 3 ve 7. günlerde HRAS skorlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir; ($P <0.05$).Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, 10. gün hariç tüm kontrol günlerinde VAS ve HRAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($P <0.01$).

Anahtar Kelimeler: Aftöz ülserasyon; Stomatit; Er, Cr: YSGG lazer.

ABSTRACT

Albaba, MR. Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis with Er,Cr:YSGG Laser Irradiation: A Randomized Controlled Clinical Study. Near East University Institute of Health Sciences, PhD Thesis in Periodontology, Nicosia, 2017.

Recurrent aphthous stomatitis (RAS), which clinically manifests as distinct and shallow ulceration with a necrotic center covered by a pseudomembrane and surrounded by an erythematous halo, is among the most prevalent oral mucosal lesions affecting the general population. No definitive etiology has been identified. The etiologic factors include alpha-hemolytic streptococcal infections, weakening of the immune system, folic acid, iron and vitamin B12 deficiency. The predisposing factors of RAS includes stress, trauma, food allergies and hormonal imbalances. Recurrent aphthous ulcers is also seen in individuals with Behcet's disease Crohn's disease or ulcerative colitis. Recurrent aphthous ulcers one of the most difficult oral lesions to treat. The disease is characterized clinically into 3 types: minor, major, and herpetiform. Minor RAU (MiRAS) is the most common manifestation of the disorder, occurring in 75% to 80% of patients with RAU. MiRAS generally locates on nonkeratinized mucosa and is characterized by painful, recurrent, small, round or ovoid ulcers with circumscribed margins, erythematous haloes, and yellow or gray pseudomembrane. MiRAS can be singular or multiple, and tends to be small (smaller than 1 cm in diameter) and shallow.

It heals spontaneously in 7 to 10 days without scar formation. Ulcers classified as major RAS, are larger than 1 cm in diameter, persist for weeks to months, and heal

with scars. Major aphthous patients with more severe pain and come with complaints of insomnia. Major aphthous form occurring in 10% of all patients. Herpetiform ulcers are clinically distinct because they appear as clusters of multiple ulcers scattered throughout the oral mucosa. They are very similar to ulcers caused by herpes simplex virus. Despite the name, these lesions have no association with herpes simplex virus. These are tiny pinhead-sized ulcers and form ulcerated areas with irregular structure. Symptoms of herpetiform aphthous ulcers are pain, burning in the mouth and dysphagia. These types of ulcers account for 10% of all cases. A wide variety of topical therapies which includes avoiding certain foods, treatment with local anesthetics (lidocaine gel, benzydamine), protective bioadhesives (cyanoacrylate), antiseptic or anti-inflammatory therapies (chlorhexidine gluconate, triclosan, amlexanox), local antibiotics (tetracycline, chlortetracycline), and topical steroids (triamcinolone acetonide) or systemic agents (colchicine, pentoxifylline, corticosteroids, dapsone, thalidomide, cyclosporine, and infliximab) have been suggested for the treatment of these ulcers over the years. Reducing healing time and pain for RAS improve patient ability to swallow, eat, and talk which restores patients' life quality. Thus, optimal treatment modalities to obtain a rapid reduction of pain and reduce healing time of RAS are needed. With the development of laser technology, lasers may be used in the treatment of RAS because the wound healing was accelerated by lasers. Also the use of lasers may eliminate the possible side effects of drugs. Er,Cr:YSGG lasers are widely used for dental applications such as oral surgery, preventive dentistry, periodontics and endodontics. However, to the best of our knowledge, no clinical data exists in the literature regarding the outcomes of Er,Cr:YSGG laser use on the treatment of RAS. The purpose of this randomized controlled clinical study was to assess the clinical effectiveness of Er,Cr:YSGG laser irradiation on healing rate

and reducing pain of RAS at a 10 days period. In the test group, laser application showed significant pain reducing immediately after treatment when comparing the control group. Also this effect was maintained throughout the study ($p < 0.01$). In the placebo group, there was no statistically significant difference between the baseline VAS scores at immediate, 1 and 3 days after treatment. The VAS scores at immediate, 1 and 3 days after treatment showed statistically significant difference according to the intergroup comparisons ($p < 0.01$). At the test group, at first day control; laser treatment showed a significantly healing effect and this effect was maintained throughout the study ($p < 0.01$). The HRAS scores were statistically significant at 3, 7, 10 days at the control group ($p < 0.05$). Statistically significant difference between the VAS and HRAS scores were found for all control days except day 10 according to the intergroup comparisons. ($p < 0.01$).

Keywords: Aphtous ulceration; Stomatitis; Er,Cr: YSGG laser.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xvi
TABLolar DİZİNİ	xvii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1.Oral Ülserler	5
2.2.Travmatik Ülserler	6
2.3.Vral Hastalıklara Bağlı Ülserler	6
2.4.Bakteriyel Enfeksiyonlara Bağlı Ülserler	7
2.5.Mantar Enfeksiyonu	9
2.6.Sistemik Hastalığa Bağlı Ülserler	9
2.7.İlaçlarla İlişkili Ülserler	13
2.8.Rekürrent Aftöz Stomatit (RAS)	14

2.8.1.RAS'ın Evreleri	17
2.8.2.Etiyoloji	17
2.8.3.Histopatolojik Görünüm	18
2.8.4.Klinik Bulguları ve Patogenezi	19
2.8.5.Tanı Kriterleri	20
2.8.6.Ayırıcı Tanı	22
2.8.7.RAS'ın Etiyolojisinde Rol Alan Predezpozan Faktörleri	25
2.8.8.RAS'ın Tedavisi	32
2.9.Lazerin Tanımı	40
2.9.1.Lazerler Işınlarnının Temel Özellikleri	41
2.9.2.Lazer Enerjisinin Oluşumu	42
2.9.3.Lazer Doku Etkileşimi	44
2.9.4.Lazer Işınlarnının Dokularda Yaratabileceği Etkiler	45
2.9.5.Lazerlerin Sınıflaması	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1.Çalışma Grupları	52
3.2.Parametrelerin Değerlendirilmesi	53
3.3.Lazer Uygulaması	53
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	53
4.BULGULAR	54

4.1.Anket Verilerinin Dağılımı	54
4.2.İki Grubun Verilerinin Dağılımı	54
5.TARTIŞMA	57
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	69
EKLER	
EK 1: Hasta Aydınlatılmış Bilgi ve Onam Formu	
EK 2: Etik Kurul Onay Belgesi	
EK 3: Hasta Takip Formu	
YAYINLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

RAS	Rekürren aftöz stomatit
FDA	U S Food and Drug Administration
HSV	Herpes Simpleks Virüsü
OHL	Oral Tüylü Lökoplaki
EBV	Epstein-Barr virüsü
SMV	Sitomegalovirüs
İHV-8	İnsan herpesvirüsü 8
KS	Kaposi Sarkoma
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
ANUG	Akut Nekrotizan Ülseratif Gingivitis
BH	Behçet hastalığı
GİS	Gastrointestinal Sistem
SSS	Santral Sinir Sistemi
ASCA	Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies
HLA	Human Leucocyte Antigen
CH	Crohn Hastalığı
OFG	Orofasiyal granülomatoz
OLP	Oral liken planus

LL	Likenoid Lezyonlar
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
DLE	Diskoid Lupus Eritematozus
SCC	Skvamöz Hücreli Karsinom
MiRAS	Minör Rekürren Aftöz Stomatitis
MaRAS	Majör Rekürren Aftöz Stomatitis
HeRAS	Herpetiform Rekürren Aftöz Stomatitis
TLR	Toll Benzeri Reseptörler
VZV	Varicella Zoster Virüsü
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SLS	Sodyum Lauril Sülfatın
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
MMW	Magic Mouth Wash
PTX	Pentoxifylline
LLLT	Low Level Laser Therapy
LAZER	Radyasyonun Uyarılmış Emisyonu ile Işığın Güçlendirilmesi
MASER	Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation
HRAS	Healing of RAS
VAS	Visual Analog Skoru

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Minör Aftöz Ülser	16
2.2. Majör Aftöz Ülser	16
2.3. Herpetiform Aftöz Ülser	16
2.4. Lazerler ışınlarının dalga boylarına göre sınıflandırılması	48

TABLOLAR

	Sayfa
2.1.a Aftöz Ülserlerin Ayırt Edici Tanısı	24
2.1.b Aftöz Ülserlerin Ayırt Edici Tanısı	25
2.2. Yaygın Olarak Kullanılan Gargara Formüllerinin Listesi	34
2.3. Tekrarlayan Aftöz Stomatit için Tedavi Seçenekleri	39
4.1. Hastalara Ait Anket Verilerinin Dağılımı	55
4.2. 10 Günden sonra iki grup için Ortalama VAS Skorları ve Standart Sapma	56
4.3. Her İki Grupta 10 Gün Aşan Ortalama HRAS Skoru ve Standart Sapma	56

Yakın Doğu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Anabilim Dalı Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma
Aşağıdaki jüri tarafından oy birliği / oy çokluğu ile Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.01.17

İmza

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Kenan Eratalay

Jüri

Prof. Dr. Atilla BERBEROĞLU

Jüri

Doç. Dr. Güliz Nigar Güncü

Jüri

Doç. Dr. H. Güney YILMAZ

Jüri

Yrd. Doç. Dr. Hayriye TÜMER

ONAY:

Bu tez, Yakın Doğu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İhsan ÇALIŞ

Enstitü Müdürü

1. Giriş

Rekürrent aftöz stomatit (RAS) periyodik olarak ağızda ortaya çıkan ve kendiliğinden iyileşen tek veya çok sayıda küçük, yuvarlak veya oval ülserlerdir. Hastalık klinik olarak, tipik olarak tekrarlayan, sınırları belirgin, sığ ve eritematöz bir hale ile çevrili, sarı veya gri tabanlı olarak görülmektedir. Genellikle çocukluk ya da ergenlik döneminde ortaya çıkmaktadır (Chavan *et al.*, 2012). Aftöz stomatitler en sık görülen non-enfeksiyöz oral mukozal ülseratif hastalıklardan birisi olup genel popülasyonun yaklaşık %5-25'ini etkilemektedirler (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014). RAS etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Folik asit, demir, çinko, ya da B1, B2, B6, B12 vitamin eksikliği, gastrointestinal sistem bozuklukları (Crohn hastalığı, çölyak hastalığı, ülseratif veya rektokolit), immünolojik bozuklukları (örn, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu), stres, travma, sigaranın bırakılması, menstrüel siklusun luteal fazı ve sodyum lauryl sülfat içeren ürünlerin kullanılması gibi faktörler RAS lezyonlarına neden olabilmektedir (Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Preeti *et al.*, 2011; Femiano *et al.*, 2010).

Klinik olarak üç şekilde görülmektedirler. En sık görülen Minör aftlar, küçük, tek veya çift görülebilen, sınırları belirgin, yaklaşık 1 cm çapındaki lezyonlardır. Dil üzerinde, yapışık olmayan mukozada, serbest dişeti, ağız tabanı ve yumuşak damakta ortaya çıkarlar. Minör aftlı hastalar ağrı, ağızda yanma ve yemek yemede zorluk şikâyetleri ile gelirler ve genellikle 7 ile 10 gün arasında iz bırakmadan iyileşirler. Lezyonlar Minör tüm aftöz ülserli hastaların % 80- 90'unu oluşturur.

Major aftlar ise minör aftların bir çeşidi olarak tarif edilirler. Major aftların çapları 1 cm'den daha büyüktür, iyileşmeleri bir ayı alabilir ve iz

bırakabilirler. Majör aftı olan hastalar daha şiddetli ağrı ve disfaji şikayeti ile gelirler ve tüm aft hastalarının %10'unu oluştururlar.

Herpetiform aftöz ülserler: Herpes simpleks virüsünün neden olduğu ülserlere çok benzemektedirler. Yapışık olmayan dişetinde 100 toplu iğne başı büyüklüğünde başlar ve birleşerek düzensiz yapıda ülsere alanlar oluşturur. Herpetiform aftöz ülserlerin semptomları ağrı, ağızda yanma ve disfajidir. Bu tip ülserlerde tüm vakaların %10'unu oluşturmaktadırlar (Letsinger *et.al.*, 2005, Zand *et.al.*, 2012).

RAS'e ideal tedavi seçilebilmesi için semptomlarını, tekrarlama frekanslarını, boyutlarını ve ülser büyüklüklerini iyi saptamak gerekmektedir. Başarılı bir tedavi iyi bir anamneze ve klinik bulguların iyi saptamasına dayanmaktadır (Akintoye ve Greenberg, 2014). RAS tedavisinin günümüzde 4 ana hedefi vardır (Zand *et.al.*, 2012, Scully *et.al.*, 2003):

1. RAS'in 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.

Son yıllarda geliştirilen ortak görüş, lokal travmatik etkenlerden korunmak, lokal immün cevabı baskılayarak ağrıyı ve ülserasyon süresini azaltmak ve sekonder enfeksiyonu önlemektir (Scully ve Porter 2008). Minör aftöz ülserlerin tedavisinde, topikal tedavi ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Küçük lezyonların saptamalarının giderilmesinde çoğu zaman *Zilactin* veya *Orabase* gibi koruyucu ilaçların kullanılması, ya da benzokain gibi topikal anesteziler ile karıştırılarak kullanılması fayda sağlamaktadır (Akintoye ve Greenberg, 2014).

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların (diklofenak) veya amleksanoks macununun topikal kullanımının minör aftöz ülserlerin iyileşme süresini

azalttığı gösterilmiştir (Maheswari ve Shanmugasundaram 2012, Saxen *et al.*, 1997).

Klorheksidin glukonat kullanımı sonucunda ise dişlerde ve restorasyonlarda renklenmeler, tat almada bozukluk meydana gelebilmektedir. (Brader, 2012). Daha sık ya da daha şiddetli ülserler için *triamcinolone acetone*, *fluocinolone acetone* veya *clobetasol propionate* gibi topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır. %0.05-0,5 *triamsinolon asetonid* jelin günde 3-10 defa uygulanması ülserlerin ağızda kalma süresi kısaltmak ve ataklar arası süreyi artırmak için kullanılmaktadır (Elad *et. al.*, 2003). Majör aftlarda ve iyileşme süresi uzun olan ülserlerde topikal kortikosteroidler etkili olmayabilir. Bu durumlarda iyileşme süresini kısaltmak için intralezyonel steroid enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Topikal antibiyotikler RAS tedavisinde kullanabilmektedir. Tetrasiklin içeren gargaraların iyileşme süresi ve ağrıyı azalttığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak tetrasiklin içeren gargaraların kullanılması oral kandidiazise neden olabilmektedir. Topikal tetrasiklinin etkinliği, antibiyotiklerin antibakteriyel ve antienflamatuvar özelliklerden dolayı meydana gelebilir (Akintoye ve Greenberg, 2014). Bir çalışmada, minör RAS tedavisinde penisilin G'nin topikal olarak kullanılmasının ülserlerin süresini kısalttığı ve ataklar arası süreyi arttırdığı gösterilmiştir (Kerr *et. al.*, 2003).

RAS'lerin tedavisine yönelik olarak yapılan çalışmalar neticesinde, topikal tedavinin etkili bir tedavi ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, topikal tedavinin tek başına, yeni lezyonların oluşumunu engellemediği RAS lezyonlarının sık rastlanıldığı ya da majör ülserleri olan hastalarda yeterli bir tedavi olmadığı gösterilmiştir. Prednizon gibi sistemik kortikosteroidler majör ülserlerin tedavisinde kısa süreli olarak kullanılabilirler, ancak uzun

sürekli kullanıldıklarında ciddi yan etkilere neden olabilmektedirler (Akintoye ve Greenberg, 2014).

Günümüzde düşük yoğunluklu lazerler kullanılarak rekürrent aftöz ülserlerin tedavi edilebileceğine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır. Rekürrent aftöz ülserlere düşük yoğunlukta lazer uygulandığı zaman ağrının azaldığı ve iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Lazerin hücre metabolizmasını, neovaskülarizasyonu, dokunun rejenerasyon potansiyelini ve skar dokusu oluşumunu artırdığı ortaya çıkarılmıştır (Zand *et. al.*, 2009, Prasad *et. al.*, 2013). Nd: YAG lazerler ise, diş hekimliğinde özellikle endodonti, periodontoloji ve koruyucu diş hekimliği alanlarında kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda RAS tedavisinde kullanıldığı zaman tedaviden sonra ağrı ve fonksiyonel komplikasyonları azalttığı ve iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (Aggarwal *et. al.*, 2014).

Er,Cr:YSGG (Erbium, krom: itriyum-skandiyum-galyum-granat) lazerler ise dental lazerler içerisinde en son üretilmiş lazerler olup diş hekimliğinde FDA onayı ile birlikte kullanıma girmiştir. Bu lazerler özellikle oral yumuşak dokularda anestezi gerektirmeden kullanılabildiği için günümüzde rutin dental işlemlerde sıklıkla kullanılmaktadırlar (Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2015, Cengiz ve Yılmaz, 2016, Yılmaz, *et. al.*, 2011, Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2011, Yılmaz ve Bayındır, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2010).

Planladığımız bu çalışmada, ağız içinde iki farklı bölgede bulunan aftlara rastgele olarak birine Er,Cr:YSGG uygulanırken, aynı lazer diğerine emisyon olmadan uygulanmıştır. Randomizasyon zarf yöntemi ile yapılmıştır. Er,Cr:YSGG lazer ucu lezyona 0.25 watt, 20 Hz, %10 hava %0 su ayarlarında non-kontakt, MG6 safir uç ile 20 saniye boyunca uygulanmıştır. Bu işlemlerin hiçbirinde hasta ağrı duymayacağı için lokal anestezi yapılmamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Ülserler

Ağız mukozasında en sık görülen lezyonlardır. Lokalize, değişik çap ve görünümde olabilen, epitelinin altına uzabilen lezyonlardır. Bazen dermatolojik bir hastalığın, enfeksiyonun veya sistemik bir hastalığın bulgusu olarak karşımıza çıkabilirler. Oral ülser nedeniyle gelen bir hasta bazen gastroenteroloji kliniklerine yönlendirilmelidir. Fakat, çoğu durumda ülserler mide-bağırsak hastalığını yansıtmamaktadır. Bununla birlikte, gastrointestinal hastalıklar dışındaki bazı sistemik bozukluklar veya malignite durumları oral ülserlere neden olabilmektedirler (Porter *et. al.*, 2005).

2.2. Travmatik Ülserler

Oral mukoza ülserinin çoğu fiziksel travmadan kaynaklanmaktadır. Kırık dişler, kötü yapılmış protezler ve ortodontik apareyler mukoza yaralanmalarına ve dolayısıyla ülsere sebep olmaktadır. Bununla birlikte, kimyasal travma da dikkate alınmalıdır. Bazı lokal ve sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılan Salisilik asit (*aspirin*) ve onun türevlerinin, dikkatsiz kullanımı sonucunda mukoza yanıkları ve ülserler gibi oral komplikasyonlar oluşabilmektedir (Leão *et. al.*, 2007, Papineni ve McIntosh, 2015). Bunların dışında kanal irrigasyonunda kullanılan sodyum hipoklorit, mukozasına teması ettiğinde yanık oluşabilmektedir (Piggott *et. al.*, 2007). Ayrıca, kokain kullanımı sonucunda da ülserler meydana gelebilmektedir (Goodger *et. al.*, 2005). Etiyolojik faktörün uzaklaştırılması ile birlikte topikal analjezik (benzidamin hidroklorür gargarası veya sprey) kullanması, ülserin semptomlarını iyileştirebilmektedir (Papineni ve McIntosh, 2015).

2.3. Viral Hastalıklara Bağlı Ülserler

Herpes Simpleks Virüsü (HSV)

Oral HSV enfeksiyonları, çoğunlukla HSV-1'e bağlı olarak ortaya çıkmakta ve primer herpetik gingivostomatit veya rekürren herpes simpleks olmak üzere iki klinik şekilde görülebilmektedir. Çocukluk hastalığı olarak kabul ederken, primer HSV-1 enfeksiyonu çoğunlukla yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında ortaya çıkabilmektedir. Etkilenen bireylerin ağız mukozasında yaygın, küçük ve yüzeysel ülserler olabilmektedir. Ağız içi dokularda, dudaklar ve ağız çevresinde yaygın veziküllerin oluşması ile karakterizedir. Veziküllerin yırtılmasıyla psödomembran oluşmakta ve membran kalkınca ağrılı ülserasyonlar meydana gelmektedir. Şiddetli veya tekrarlayan HSV-1 enfeksiyonları, lenfoproliferatif hastalığı ya da immün yetmezliği düşündürmelidir (Papineni ve McIntosh, 2015). HSV-1 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %5'inde *Herpes labialis* atakları (uçuk) görülmektedir. *Herpes labialis* dudak veya burunun mukokutanöz birleşiminde eritem, vezikülasyon, püstül ve ülserle neden olabilmektedir (Kuteyi ve Okwundu, 2012, Kleymann, 2005). HSV-1 enfeksiyonunun tedavisinde % 5 asiklovir ya da % 1 pensiklovir kullanılmaktadır (Papineni ve McIntosh, 2015).

Herpes simpleks virüsü 2, Epstein-Barr virüsü ve Sitomegalovirüs

HSV-2 çok sık görülmemekle birlikte, primer HSV-1 enfeksiyonuna benzer oral ülserler ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Epstein-Barr virüsü (EBV) ise, enfeksiyöz mononükleoz bir özelliği sahiptir ve küçük yüzeysel ülserler ile karakterizedir. İmmün yetmezlikte görülen EBV, non-Hodgkin lenfomalar ve oral tüylü lökoplaki (OHL) de ağızda ülserler görülebilmektedir (Szczepański, *et. al.*, 2004). Sitomegalovirüs (CMV) oral mukozada veya dişetide büyük ve kronik ülserlere neden olabilmektedirler (Leão *et. al.*, 2007).

İnsan Herpesvirüsü 8 (Kaposi Sarkomu Herpesvirüsü)

İnsan herpesvirüsü 8 (İHV-8), Kaposi sarkoma (KS) neden olan bir onkojenik virüsdür. Bu virüsün dolaşımdaki KS hücre progenitörlerine bulaşması sonucunda Th1 inflamatuvar sitokinlere maruz kalarak KS'a neden olduğu ileri sürülmektedir. Enfeksiyon, hipoksi ve yaralanma, KS oluşumuna yol açabilir. Genelde HIV hastalarında veya iyatrojenik immünosupresyona neden olan hastalıklarda (örneğin iltihaplı bağırsak hastalığı) görülmektedir. Oral KS genellikle damak veya dişetini etkilemektedir. Kırmızı, mavi veya mor maküller, papül, nodül ya da ülser şeklinde görülebilir. HIV ile ilişkili kaposi sarkomlar '*highly active antiretroviral therapy*' (HAART) ile tedavi edilebilmektedirler. Ayrıca, bazı oral lezyonların lokal radyoterapi, sitotoksikler ya da sklerozan ilaç enjeksiyonu ile kontrol edilebileceği bildirilmiştir (Reichart *et. al.*, 1989, Kirova, *et. al.*, 1998).

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

Oral ülseratif lezyonlar HIV enfeksiyonu ile birlikte görülebilmektedir. Şiddetli HIV hastalığı olan hastaların herhangi bir oral mukoza yüzeyinde derin, nekrotik ve ağrılı ülserler gelişebilmektedir. Bununla birlikte, ülserler disfaji ya da dizartriye neden olabilmektedirler (Scully *et. al.*, 1991). HHV-8 DNA'sının ülserlerle birlikte tespit edilmesine rağmen, etken olup olmadığı kanıtlanamamıştır (Leão *et. al.*, 2007,). HIV pozitif oral aftlı hastalarda talidomidin günde 200 mg, 4 hafta boyunca kullanıldığı zaman semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir (Hille *et. al.*, 2002; Ramirez-Amador *et. al.*, 1999).

2.4.Bakteriyel Enfeksiyonlara Bağlı Ülserler

Akut Nekrotizan Ülseratif Gingivitis

Akut nekrotizan ülseratif gingivitis diş etinde lokalize nonspesifik ülseratif bir hastalıktır (Baccaglini *et. al.*, 2007). Diyabet, sigara,

immünyetmezlik HIV hastalığı ve psikolojik stres akut nekrotizan ülseratif gingivitisin (ANUG) etiyolojik faktörleri arasında yer almaktadır. ANUG hastaların marjinal dişetinde ağrılı ülserler oluşmaktadır. Ülser, lokalize veya generalize olabilmektedir. Şiddetli olduğunda servikal lenfadenopati, ateş ve halsizlik gibi sistemik semptomlara yol açabilmektedir (Okolo *et. al.*, 2006). ANUG'un neden olduğu ülserlerin tedavisinde, topikal ajanlar ile başarılı sonuçlar elde edilmektedir. % 0.2 klorheksidin glukonat ağız gargarası ya da % 1 jel topikal uygulaması bu ülserlerin tedavisinde kullanılabilir. Sistemik tedavisinde ise, metronidazol veya fenoksimetil penisilin gurubu antimikrobik ilaçlar kullanılmaktadır (Feller *et. al.*, 2005).

Sifiliz

Sifiliz (frengi), *Treponema pallidum*'un etken olduğu, bulaşıcı akut sistemik bir hastalıktır. Sifilizin doğal seyrinde üç farklı safha vardır. Bunlar primer safha, sekonder safha ve tersiyer safhadır. Kronik fazda, kemik, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar görebilmektedir. Primer sifilizin ortalama inkübasyon süresi 2 ila 3 haftadır. Primer safhanın karakteristik lezyonu şankirdir. Sifilizin üç döneminde de oral ülserler görülebilir. Cinsel ilişki, bu hastalığın yayılması için mutlak gereklidir. Buna ek olarak, kan transfüzyonu veya nadiren keskin nesneler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Hamile kadınlardan da fetüslere geçişlerde görülür (Strieder *et. al.*, 2015).

Şankır, ağrısız bir makül şeklinde başlar, giderek sert, kırmızı ve kabarık bir papül şeklini alır. Rejiyonal adenopati izlenmektedir. 2- 3 cm çabında olan lezyon genital organlarda, deri, dudak veya mukozalarında oluşabilmektedir. Bazı vakalarda şankır, 3 ile 6 haftada iyileşebilmekte ve hasta tamamen sağlıklı bir görünüme kavuşabilmektedir. Sekonder sifiliz belirtileri ise tüm vücutta makül, makülopapül, ülser ve papül biçiminde ortaya çıkmaktadır. Latent Sifiliz döneminde tanı ancak serolojik testlerle

konulabilmektedir. Latent sifiliz bir yıla kadar uzayabilir ve asemptomatiktir (Little, 2005). Tedavi edilmeyen hastalarda semptomatik sifiliz (Tersiyer Safha) gelişmektedir. Bu dönemde tipik deri belirtilerinin yanı sıra ciddi organ tutulumları ve komplikasyonlar da ortaya çıkmaktadır (Lee ve Kinghorn, 2008).

Mikobakteriyel Enfeksiyonu

Mycobacterium tuberculosis'nin oral bulguları oldukça nadirdir. Ancak oral tüberküloz lezyonları sekonder safhada daha sık görülmektedir. Oral tüberküloz enfeksiyonun başlangıç bölgesi ağızdır. Lenfadenopati ile birlikte dilin bir tarafında nekrotik ülserler ortaya çıkmaktadır. Oral tüberkülozda en çok etkilenen yapı dil olmakla beraber, daha nadir olarak diş etleri, dudaklar, tonsiller, uvula, yumuşak ve sert damak tutulumlarında bildirilmiştir (Eng ve Chen, 1996).

2.5. Mantar Enfeksiyonu

Ağızda en sık görülen mantar enfeksiyonu *Candida albicans* enfeksiyonudur. Fakat Kandidiyazis ile birlikte oral ülserler nadir görülmektedir. Kronik mukokütanöz kandidiyazis T-hücresi hastalıklarından en sık görülendir, ancak etiyolojisi bilinmemektedir. Bu hastalık çocukluk döneminde başlamakla birlikte görülebilir. Etkilenen hastalarda oral mukoza üzerinde pamukçuk, dermatit, genital enfeksiyonları, distrofik tırnaklar ve alopesi izlenmektedir (Ilyas *et. al.*, 2002). Sistemik mikozlar oral ülsere yol açabilmektedir. HIV hastalığında, *Aspergillus fumigatus* ve *Histoplasma capsulatum* dişetinde uzun süreli ülsere neden olabilmektedir (Wessell *et. al.*, 2015).

2.6. Sistemik Hastalığa Bağlı Oral Ülserler

Behçet Hastalığı

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS)

tutulmaları ile seyreden geniş dağılımlı bir vaskülitir. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan iltihabi yanıttır. Hastalık zaman içerisinde kendi kendini sınırlasa da, körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, perforasyonla sonlanan gastrointestinal tutulum önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkabilir (Kaklamani *et. al.*, 1998). Behçet hastalığı RAS'tan ayırt edilmesi klinik kriterlere bağlı olduğundan, araştırmacılar etkili bir laboratuvar testi bulmaya çalışmışlardır. Behçet hastalarında *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies* (ASCA) seviyesi RAS hastaları ve sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle ASCA testi bu iki hasta popülasyonu arasında ayırıcı bir yöntem olabilmektedir. Fakat bu ayrımı yapmak kolay olmayabilir. Çünkü CH olan hastaların % 70'inin ve ülseratif kolit olan hastaların % 15'inin ASCA pozitif olduğu ve her iki hastalıkta da tekrarlayan oral ülserlerin görüldüğü belirtilmiştir (Akintoye ve Greenberg, 2014). RAS'li bireylerde insan lökosit antijeninin (human leucocyte antigen - HLA) sınıf I ve II allelerinin ve HLA haplotiplerinin incelendiği bir araştırmada RAS ile HLA antijenleri arasında önemli bir ilişki ortaya konulamamıştır. Ancak HLA haplotipleri ile RAS'ye duyarlılık arasında önemli bir ilişki saptanmıştır (Albanidou-Farmaki *et. al.*, 2008). Tekrarlayan aftöz ülserler BH'nin olmazsa olmaz bulgusudur. Genellikle hastalığın en erken bulgusu olup, diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar düzensiz aralıklarla ortaya çıkar ve birden fazla sayıda olma eğilimindedir.

En sık dil, dudak, diş etleri, yanak mukozasında, daha az olarak ise sert damak, tonsiller ve farenkste görülür. Oral ülserler minör, majör ve herpetiform ülserler olarak sınıflandırılmaktadır (Kaklamani *et. al.*, 1998).

Dermatit Herpetiformis

Hastalık deskuamatif gingivitis, veziküller, düzensiz ülserler ve içi sıvı dolu olabilen kabarcıklar şeklinde belirti vermektedir. *Lineer IgA* hastalığı ise kan dolu veziküllere, düzensiz ülserlere ve deskuamatif gingivitise yol açmaktadır. Uzun vadeli glutensiz diyet uygulandığı zaman Dermatit Herpetiformis tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Roberta *et. al.*, 2010).

Crohn Hastalığı (CH) ve ilgili hastalıklar

Crohn hastalığı olan hastaların yaklaşık % 9'unun mukozasında ülserler görülür ve hastalığın ilk belirtisi olabilmektedir. CH transmural tutulum ile gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesini etkileyebilen, nedeni bilinmeyen inflamatuvar bir hastalıktır. Oral belirtilerin prevalans oranları %5 ile 20 arasında değişmektedir. Pediatrik hastalarda prevalans %80'e kadar yükselmektedir. Orofasiyal granülomatoz (OFG) ve CH olan hastalarda iki tip oral ülser izlenebilmektedir. Biri bukkal vestibulde görülen kronik derin lineer ülserler, diğeri ise yüzeysel mukoza ülserlerdir. OFG ve gastrointestinal CH arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Fakat bazı araştırmalarda CH başlangıcında OFG gözlemlendiği belirtilmiştir (O'Regan *et. al.*, ve Harty *et. al.*, 2005).

Ülseratif kolit, aftöz ülser ya da pyostomatitis vegetans denilen püstüllerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ülserler üst ve alt ön vestibülde, yumuşak damak ve sert damağın posterior bölgesinde ortaya çıkmaktadırlar. Pyostomatitis vegetans tanı konulmamış veya aktif ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkma eğilimi göstermektedir (Tyldesley, 1979). Piyoderma gangrenozum tek nekrotik mukozal ülser olarak görünür, ancak nadir olarak ortaya çıkmaktadır (Gibson *et. al.*, 2000).

Beyaz Lezyonlar ile İlişkili Oral Ülserler

Oral liken planus (OLP), likenoid lezyonlar (LL), diskoid veya sistemik lupus eritematozus (DLE veya SLE) ülserlerle ilişkili olabilen hastalıklardır (Porter ve Leao, 2005). OLP deriyi, ağız içini ve bazen her ikisini de etkileyen enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Oto-reaktif sitotoksik T hücrelerin keratinosit apoptozisini tetiklediği ve çok katlı yassı epiteli etkilendiği gösterilmiştir. OLP'nin birçok klinik tipi vardır. Retiküler, papüler, plak, atrofik, eroziv ve büllöz formlarda karşımıza çıkmaktadır. Sıklıkla bu formlar değişken kombinasyonlarda bir arada bulunabilmektedir (De Moraes *et. al.*, 2011).

Eritematöz veya atrofik OLP genellikle dil dorsumunda oluşup filiform papil atrofisine neden olmaktadır. Eritematöz lezyonlar diş etini etkilemekle ve deskuamatif gingivitise neden olmaktadır (Compilato *et. al.*, 2009). Bazı ilaçlar LL neden olabilmektedir. Bunlar, sülfonil, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, β -blokerler, antimalaryaller ve penisilaminlerdir (Leao *et. al.*, 2007). Ayrıca, LL amalgam, kompozit reçine, kobalt ve altın gibi dental materyallere yakın bölgelerde görülmektedir (Compilato *et. al.*, 2009). Liken planus, sadece ağrılı semptomları olduğunda veya erozyon, ülser ve blister tespit edildiğinde topikal steroidlerle tedavi edilmektedir. Ciddi vakalarda ise lokal topikal *Takrolimus* ve sistemik immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır (Schlosser, 2010). Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik, sebebi bilinmeyen, immünolojik bozukluklarla birlikte görülen, otoimmün karakterli, otoantikörlerin üretimi ile bağlantılı, birçok organ ve sistemi tutan bir bağ dokusu hastalığıdır (Merola *et. al.*, 2013). Genellikle SLE hastalarında, liken planusa benzer klinik görünüme sahip lezyonlara rastlanmaktadır. Ancak, SLE'nin oral lezyonları sıklıkla deri lezyonları ile birlikte görülmektedir. Bu hastalığın klinik bulguları marjinal ve yapışık dişetinde kızarıklık, maksiler ve mandibular anterior

bölgelerdeki interdental papillerde kızarıklık; *Nikolski* bulgularının pozitif olması, santral atrofi, kenarları kalkmış küçük beyaz keratinize plaklar, ülseratif plaklar, yayılım gösteren beyaz çizgilerdir (Lourenço *et. al.*, 2006).

Maligniteler

Ağızda yaygın olarak görülen tümörler oral ülserlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom (SSK) ağızda en sık görülen tümördür. Dil sırtı veya ağız tabanında soliter ülser olarak görülmektedir. Ülserasyon genelde yıkıcıdır, dili tuttuğu zaman lingual ve/veya hipoglossal sinirin hasarına yol açabilmektedir. Hastalığın ileri seviyelerinde dizartri ve disfaji görülmektedir (Rödström *et. al.*, 2004).

Non-Hodgkin lenfoma

Non-Hodgkin lenfomada, dişeti, damak ve boğazda nekrotik soliter ülserler görülür. Bu tümör genellikle insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile ilişkilidir. NK / T-hücreli lenfoma, üst anterior dişeti ve damağı etkiler. Ülserler damak orta hattında, sertleşmiş, hafifçe yükselmiş ve tekli veya çoklu olarak görünebilir (Silverman *et. al.*, 1976, Gupta *et. al.*, 1986).

2.7. İlaçlarla İlişkili Ülserler

Çeşitli ilaçlar oral mukozada ülsere neden olabilmektedir. İlaça bağlı oluşan ağız ülserinde altta yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır, ancak aspirin veya pankreas takviyeleri lokal olarak uygulamasıyla birlikte görünmektedir (Hohl, 2000). Öğrenme güçlüğü olan veya yaşlı hastalara ilaç yutma güçlüğü yaşanabileceği için, lokal ilaçları kullanmaktadırlar. Bu nedenle mukozada ilaç temas süresini arttırarak ülserlere neden olmaktadır. Sistemik ilaçların bir çoğu oral ülserasyona neden olmaktadır. İlaça bağlı lezyonlar; yüzeysel ve spesifik olmayan ülserasyonlar, aft benzeri lezyonlar veya mukozada yaygın erozyonlar şeklinde görülebilmektedir. *Nicorandil* (potasyum kanal aktivatörü), *captopril* ve bazı steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar aft benzeri ve nonspesifik ağız

ülserlerine neden olabilir (Seymour, ve Rudralingham, 2008). *Penisilamin*, *methotrexate* ve altın gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlarında, oral ülserasyona neden olduğu kanıtlanmıştır (Field ve Allan, 2003). Lokal Radyoterapi ve bazı sitotoksik kemoterapi ilaçlarının kullanımının da ağız ülserler ve mukozit'e neden olabilmektedir (Epstein ve Klasser, 2006).

Aynı zamanda likenoid lezyonlara (LL) neden olan ilaçlar oral ülserasyona da sebep olmaktadır. Bunlar, sülfonil, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, β -blokerler, antimalaryaller ve penisilamin olarak sayılabilir. İlaça bağlı oral ülserler, topikal kortikosteroidler ile tedavi edilebilmektedir. Ancak kesin bir sonuç alabilmesi için sebep olan ilacın kesilmesi gerekmektedir (Leao *et. al.*, 2007).

2.8. Rekürrent Aftöz Stomatit (RAS)

Oral mukozanın herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen eritematoz kenarlarla çevrili, üzeri gri-sarı renkte psödomembranla örtülü, oval yuvarlak ülserlerdir. Kenarları hafif kalkıktır. Stanley 1972'de hastalığı minör, majör ve herpetiform olarak üç sınıfa ayırmıştır (Natah *et. al.*, 2004). RAS hastalarında genellikle hastalığın sadece bir tipi bulunur. Bazen iki tip bir arada bulunabilir.

Minör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MiRAS)

En sık görülen minör aftlardır MiRAS, tüm aftöz lezyonların %80-90'ını oluşturur. Mikulicz aftı olarak da bilinir. Adını onu ilk defa 1898'de tanımlamış olan Johan von Mikulicz-Radecki'den almaktadır (Şekil 2.1). Bunlar sayıca bir veya birden fazla olabilir. Yuvarlak veya oval şekliyleder ve çapları 1 cm'den küçüktür. Grimsi beyaz bir yalancı psödomembranla kaplı, ince eritematoz bir haleyle çevrili küçük sığ ülserlerdir. Ortalama 7-10 günde skar bırakmadan iyileşirler (Scully *et. al.*, 2002). Normalde keratinize olmayan hareketli mukoza bölgelerinde görülmektedirler. En sık görüldüğü

bölgeler dudak mukozası, yanak mukozası, dilin ventral yüzü veya kenarlarıdır. Çok nadir olarak da dişeti, damak ve dil sırtında görülebilirler (Porter *et. al.*, 2000).

Majör Rekürrent Aftöz Stomatitis (MaRAS)

Majör aftöz ülserler 'periadenitis mukoza nekrotika rekürrens' (PMNR) olarak da bilinir. RAS'ın bu tipi için kullanılan diğer bir terim de Sutton hastalığıdır. Çünkü ilk defa 1911'de Sutton bu hastalığı PMNR olarak tanımlamıştır (Scully *et. al.*, 2002, Natah *et. al.*, 2004, Shashy *et. al.*, 2000). MaRAS, tüm aftöz lezyonların yaklaşık %10-15'ini oluşturur (Scully *et. al.*, 2002). MaRAS sayıca bir veya birden fazla olabilir. Daha derin, kalkık, düzensiz kenarlı, çapları 1 cm'yi aşan ve minör aftlardan daha ağırlı lezyonlardır. Lezyonlar orofarinkse ilerleyerek disfajiye sebep olabilir (Barrons, 2001). İyileşme süreleri 6 haftayı bulabilir. Major aftlar iyileşirken skar bırakan derin ülserlerdir (Şekil 2.2) (Zand *et. al.*, 2012).

Herpetiform Tekrarlayan Aftöz Stomatitis (HeRAS)

Herpetiform ülserler (HeRAS) ilk defa 1960'da Cooke tarafından tarif edilmiştir (Shashy ve Ridley, 2000). Herpetiform aftöz ülserler çok nadirdir ve tüm aftöz lezyonların yaklaşık %5-10'unu oluştururlar (Scully *et. al.*, 2002, Field ve Allan, 2003). Bunların Herpes Simplex Virus (HSV)'un sebep olduğu ülserlerden ayırt edilmesi gerekir. Bu küçük gruplaşmış lezyonlar birleşip daha büyük ülserler oluşturabilir ve klinik olarak diğer oral veziküloülseratif lezyonlara benzemektedir. Sayıları 1-100 olabilen, 1-3 mm çaplı, çoğunluk 15 günde iyileşen yüzeysel ülserlerdir (Şekil 2.3) (Zand *et. al.*, 2012).

Hereditate, yiyecek ve ilaç allerjileri, mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulmuş olması, hematolojik ve immunolojik bozukluklar, emosyonel stres ve travma başlatıcı faktörler olarak karşımıza çıkabilir (Tezel *et. al.*, 2009). Ancak her zaman bir neden bulmak mümkün değildir. Hücresel

immun cevap patogenezde rol oynar. Genellikle gebelik klinik iyileşmelerle, sigara içen kişilerde sigaranın bırakılması klinik alevlenmelerle seyreder. Aftların etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Aftların oluşumuna neden olan tek bir faktörden söz etmek mümkün değildir. Ancak birkaç lokal, sistemik immünolojik genetik, alerjik, beslenme ve mikrobik faktör etken sebepler olarak tahmin edilmiştir (Porter ve Leao, 2005).



Şekil 2.1. Minör Aftöz Ülser.



Şekil 2.2. Majör Aftöz Ülser.



Şekil 2.3. Herpetiform Aftöz Ülser

2.8.1. RAS'ın Evreleri

1. **Prodrom Safhası:** Aftöz lezyon oluşmadan 24–48 saat önce oluşacağı bölgede bir yanma hissi görülür. Mikroskopik olarak mononükleer hücreler epitele penetre olmaya başlar ve ödem gelişir. Daha sonra ağrı artar, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokalize vaskülit sonucu papül oluşur.
2. **Ülseratif Safhası:** Ağrılı papül ülserleşir. Fibröz bir membranla örtülü ülser yatağı başlıca nötrofiller, lenfositler ve plazma hücreleriyle infiltredir. Bu safha birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir.
3. **İyileşme Safhası:** Ağrıda belirgin bir azalmayla birlikte epitelyal rejenerasyon ve ülserin iyileşmesi başlar. Diğer oral yaraların iyileşme hızıyla karşılaştırıldığında RAS'ın reepitelizasyonu daha uzun sürer. Ülserlerde yoğun lenfosit infiltrasyonu olması bu uzun sürede rol oynar (Greenberg, 2005, Scully *et. al.*, 2002).

2.8.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonun %20'sinin hayatlarının herhangi bir döneminde RAS'tan etkilendiği tahmin edilmektedir. Çocukluk döneminde, RAS oral ülserasyonun en yaygın şeklidir. RAS oldukça düşük sosyoekonomik durum olanlarda, çocuk ve adolesanlarda daha yaygın görülmektedir. İsveç'te gerçekleştirilen değerlendirmelerde aftöz lezyonlar %2 gibi bir oranda izlenirken, tıbbi öyküsünde RAS'ye işaret eden lezyonların varlığını bildirenlerin oranı %17,7 olarak belirlenmiştir (Natah *et. al.*, 2004). RAS'ın özellikle Kuzey Amerika'da yoğun bir şekilde izlendiği bildirilmiştir (Embil *et. al.*, 1975). Yapılan araştırmalarda aftöz lezyonların görülme sıklığı ile ilişkili olarak Türkiye'de %1,2, Slovenya'da %9,7, Malezya'da %5,7 ve %2,3 oranları bildirilmiştir (Kovac-Kovacic ve Skaleric, 2000; Fahmy 1976; Cebeci *et. al.*, 2009). Arap popülasyonda minör aftöz lezyonların sıklığının az olduğu, batı ülkelerde ise nispeten daha yüksek olduğu bulunmuştur (Natah *et. al.*, 2004).

RAS her yaşta görülebilmektedir. Hastaların birçoğu sistemik açıdan sağlıklıdır. Lezyonların ortaya çıkışı çocukluk çağında olurken, yaş ile birlikte görülme sıklığında azalma izlenmektedir (Scully ve Porter, 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada, 5 –17 yaş aralığındaki çocukların %1,23'ünde RAS görülmüştür (Boeru *et. al.*, 2025). Türkiye'de yapılan bir çalışmada, Sivas yöresi'nde 40 yaş üstü bireylerde aft oranı %2,9 şeklinde gözlemlenmiştir (Özeç *et. al.*, 2008). Düzce ve yöresinde yapılan bir çalışmada, 13-16 yaş grubu aralığındaki öğrencilerin %3,6'sında aftöz lezyonlara rastlanılmıştır (Parlak *et. al.*, 2006). Hastalık genetik bir komponenti gerektirmekle beraber, çevresel yansımalar klinik tabloyu belirlemektedir (Scully, 2006, Field ve Allan, 2003). RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü olduğu gösterilmiştir.

RAS hastalarının %42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS vardır (Natah, *et al.*, 2004). RAS, erişkin kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla izlenmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2014). Beyaz ırkta, siyah ırka göre 3 kat daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (Crespo *et. al.*, 2005). Eğer erişkin bir hastada lezyonlar şiddetli bir şekilde seyrederse, altta yatan sistemik hastalıklara bağlı olabilmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2014).

2.8.3. Histopatolojik Görünüm

Yapılan histopatolojik ve immünolojik çalışmalarda T-hücre aracılı bağışıklık yanıtının RAS'ın oluşumunda önemli bir rol oynadığı bulunmuştur. Aftöz ülserde üç faz mevcuttur; prodrom, ülseratif ve iyileşme fazı. Ülseratif öncesi fazında yapılan mikroskopik incelemeler, epitelde mononükleer hücre (lenfosit) infiltratını takiben lamina propria'da çoğunlukla lenfositik infiltrat ile buna eşlik eden suprabazal epitelyal hücre dejenerasyonu olduğunu göstermektedir. Ülseratif fazı ise dokuların artan infiltrasyonu söz konusudur. Epitelde geniş ödemle birlikte mononükleer

hücre infiltratı ve ülseri kaplayan fibrinöz bir membran ile epitelin dejenerasyonu ilerlemiştir. İyileşme fazında, epitelin rejenerasyonu söz konusudur (Field ve Allan, 2003). RAS'in immünopatogenezi henüz aydınlatılamadı, ancak T lenfositler tarafından epitelyum infiltrasyonu bazı tanımlanamayan keratinosit ilişkili antijene yanıt olarak olması tahmin ediliyor. Sitotoksik T hücrelerinin farklılaşması sonucu ve/veya diğer lökositler tarafından salgılanan tümör nekroz faktörü- α (TNF)- α keratinosit ölümüne neden olduğu düşünülmektedir. TNF- α endotel hücre adezyonu ve nötrofil kemotaksisi üzerindeki etkisi ile enflamasyonu uyarmaktadır (Natah *et. al.*, 2000). Diğer sitokinler ise interlekin ve interlekin-2 gibi, RAS'in immünopatogenezinde bir rol oynayabilir (Sun *et. al.*, 2000).

2.8.4. Klinik Bulguları ve Patogenezi

Aftöz lezyon oluşmadan 24–48 saat önce oluşacağı bölgede bir yanma hissi görülür (Prodrom Safhası). Yuvarlak veya oval, grimsi beyaz bir yalancı membranla kaplı, ince eritemli bir haleyle çevrili küçük sığ ülserlerdir. Genellikle keratinize olmayan hareketli mukoza bölgelerinde görülür. En sık görüldüğü bölgeler dudak mukozası, yanak mukozası, dilin ventral yüzü veya kenarlarıdır. Oral aftlar BH en önemli semptomudur, ancak majör aftlar daha sık görülmektedir (Oh *et. al.*, 2009). RAS'ın mikroskopik özellikleri spesifik değildir. Mikroskobik olarak mononükleer hücreler epitele penetre olmaya başlar ve ödem gelişir. Mast hücrelerine bol miktarda rastlanmaktadır. Daha sonra ağrı artmakta, mononükleer hücre infiltrasyonu ve lokalize vaskülit sonucu papül oluşmaktadır (Greenberg, 2005, Scully *et. al.*, 2002). Epitel'de hasar genellikle bazal tabakada başlayıp üst katmanlara ilerlemekte ve epitelyal ülserasyon ile sonuçlanmaktadır. RAS lezyonları Tümör nekrotizan faktörü TNF- α , hücre aracılı immün yanıtı ve T-hücreleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

RAS hastaların TNF- α 'nın yüksek miktarda salgılandığı gösterilmiştir (Lewkowicz *et. al.*, 2008, Jurge *et. al.*, 2006). TNF- α , endotelial hücrelerin yapışmasını ve nötrofil kemotaksisini aktive ederek ülserasyona neden olmaktadır (Natah *et. al.*, 2000). Genelde TNF- α Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonuna yanıt olarak üretilmektedir. TLR perienflamatuar ve antienflamatuar özelliklere sahiptir. Ancak TLR'lerin hem epitelde hem lamina propriada perienflamatuar seviyeleri yüksek, antienflamatuar seviyeleri ise düşük bulunmuştur (Hietanen *et. al.*, 2012, Gallo *et. al.*, 2012). Buna bağlı olarak RAS patogeneğinde TLR'lerin rolü kesin olarak kanıtlanmamıştır.

2.8.5. Tanı Kriterleri

RAS'de tanı özgün bir tanı testi olmadığından, klinik olarak konulur. rekürrent aftöz stomatit tanısı iki esasa dayanmaktadır. Bunlar iyi bir anamnez ve klinik muayenedir. İkincil nedeni ekarte etmek için dikkatli bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. RAS'ın ilk aşamasında teşhis etmesi zordur, ancak hastalığın aile öyküsü tanıyı doğrulayabilmektedir. Hastalarda devamlı ishal gibi bazı sistemik özellikler bulunduğunda CH veya ülseratif kolit'den şüphelenilmelidir. Kilo kaybı veya malabsorbsiyon belirtileri, glutene duyarlı enteropati düşündürmelidir. Genital ülser bulunması durumunda Behçet sendromundan şüphelenilmelidir. Eklem ağrısı veya şişlik veya üretrit, reaktif artrit sendromu olasılığını düşündürmelidir. Ayrıca oral ülseratif lezyonlar HIV enfeksiyonu ile birlikte görülebildiği için, anamnez ve muayene HIV enfeksiyonunun oral bulguları üzerinde odaklanılmalıdır. Aft benzeri ülserlere neden olabilecek çeşitli sistemik durumlar (Tablo 2.1.a,b)'de özetlenmiştir (Scully, 2006). Muayenede başlatan faktörler, lezyonların sıklığı, sayısı, yeri ve lezyonları arttıran faktörler belirlenmelidir.

Ayrıca, servikal lenf düğümlerinin palpasyon yoluyla muayene yapılması gereklidir. Başka sistemik hastalıkları olan hastalarda multidisipliner yaklaşım önemlidir. Ek bulguların varlığı ve ağız içinde tutulumun yeri doğru tanı için hekime yol göstermektedir. Ayrıca, kalıcı RAS olan hastalar için kan tahlilleri, eritrosit sedimentasyon hızı, serum B12 serum / kırmızı hücre folat testleri ve nadiren oral kültürler veya biyopsi yapılabilmektedir (Tarakji *et. al.*, 2015). Aftlar Klinik olarak üç şekilde görülürler. 1.Minör aftlar: en sık görülen şeklidir, klinik olarak küçük, tek veya çift görülebilen, sınırları belirgin, yaklaşık 1 cm çapındaki lezyonlardır. Dil üzerinde, yapışık olmayan mukozada, serbest dişeti, ağız tabanı ve yumuşak damakta ortaya çıkarlar.; yemeyi, konuşmayı ve yutkunmayı engelleyecek kadar ağrıya neden olabilmektedir. Lezyonlar başlamadan önce lezyon yerinde lokal bir rahatsızlık ortaya çıkar. Ağrının şiddeti değişkendir ve genellikle lezyonun boyutundan bağımsızdır. RAS günler veya aylar içinde tekrarlayan bir veya daha fazla, ağrılı ülserlerle karakterizedir. Akut ülserlerin çoğu tedavi gerektirmeden kendiliğinden iyileşebilmektedir. 2.Majör Aftöz Stomatit: Hastaların %10'unda görülür ve daha büyük (>1cm), derin, düzensiz ülserlerle karakterizedir. Erkeklerde daha sık görülür (1:0,8). Majör aftöz ülserler ağız içinde herhangi bir yerde gruplar halinde ortaya çıkabilir ve minör aftlara göre çok daha ağrılıdır. 3.Herpetiform aftöz ülserler yapışık olmayan dişetinde 100 toplu iğne başı büyüklüğünde başlar ve birleşerek düzensiz yapıda ülsere alanlar oluşturur. Herpetiform aftöz ülserlerin semptomları ağrı, ağızda yanma ve disfajidir. Bu tip ülserler tüm vakaların %10'unu oluşturur (Letsinger *et. al.*, 2005, Zand *et.al.*, 2012).

2.8.6. Ayırıcı Tani

RAS'nin tedavisinden önce diğer hastalıklarla ayırıcı tanısı dikkatli yapılmalıdır (Tablo 2.1.a,b). Ayrıca dikkatli bir şekilde anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastaya alerji, gıda hassasiyetleri, kullandığı ilaçlar ve ülserin klinik seyri sorulmalıdır. Laboratuvar testleri de RAS sistemik hastalıkla ilişkili olup olmadığını belirleyebilmek için yardımcı olmaktadır. RAS bazı intraoral görünümündeki benzerliklerinden ötürü bulaşıcı ülserasyonlar ile karıştırılmaktadır. Bulaşıcı ülserasyonlar; Birincil sifiliz, gonore, tüberküloz, coxsackievirus, herpes virüsü ve derin mantar enfeksiyonlarıdır. HSV lezyonları ile RAS arasındaki benzerlik ve farklılıklar iyi tanımlanmalıdır. RAS birçok bölgede ortaya çıkabilir. HSV lezyonları genellikle altındaki yapışık mukozada (örneğin; dişeti, sert damak) görülmektedir. RAS çoğunlukla ağız tabanı, dil, yumuşak damak, labial veya bukkal mukoza gibi keratinize olmayan mukozada ortaya çıkmaktadır. Eritema multiformenin lezyonları genellikle değişken boyutta, derin, düzensiz ve birden fazla ülser şeklinde görülmektedir. RAS ayrıca bazı sistemik hastalıklar olan kişilerde de görülmektedir (Messadi ve Younai, 2010). Ağız ülserleri ile en sık ilişkisi olduğu bildirilen hastalıklar Behçet hastalığı, CH ve ülseratif görünümü sergileyen mukokutanöz hastalıklardır (örneğin, sikatrisiyal pemfigoid, eritema multiforme, pemfigus vulgaris ve liken planus) (Akintoye ve Greenberg 2005, De Moraes *et. al.*, 2011). Oral aftlar BH en önemli semptomudur, ancak majör aftlar daha sık görülmektedir (Oh *et. al.*, 2009). CH ve sistemik lupus eritematoziste tekrarlayan ülserasyonlar görülebilmektedir, fakat bu hastalıklar ekstraoral görünümlere de sahiptir (Akintoye ve Greenberg 2005, De Moraes *et. al.*, 2011). RAS lezyonları varicella zoster virüsü (VZV) enfeksiyonların lezyonlarından ayırt edilmesi mümkündür. VZV genellikle tek taraflı, hem ağız içi hemde deride ağrılı veziküler lezyonlar şeklinde

ortaya çıkmaktadır. Trigeminal sinir tutulumu vardır. OLP hastalarının üçte ikisinde yanak mukozasında ülseratif lezyonlar bulunmaktadır. Ancak, diş eti ve sert damak gibi bölgelerde meydana gelen OLP ve RAS ayırt etmek daha kolaydır. Bununla birlikte, oral liken planus her zaman ağrılı değildir, RAS'te ise ağrı en önde gelen semptomlardandır. Skatrisyel pemfigoid ve pemfigus vulgaris gibi vezikülobüllöz hastalıklar, vezikülobüllöz lezyonlar ile karakterizedir. Lezyonlar kısa sürde rüptüre olup ağrılı lezyonlara neden olmaktadır. Bu lezyonlar hem yapışık hem de serbest ağız mukozasında meydana gelir ve tanı koymak için biyopsi almak gerekmektedir (Schlosser, 2010).

Tablo 2.1.a Aftöz Ülserlerin Ayırt Edici Tanısı

<i>Predispozan Faktörler</i>	<i>Örnekler</i>	<i>Bulgular</i>	<i>Tanı Kriterleri</i>
<i>Bilinmeyen</i>	RAS	Çocukluk çağında Tekrarlayan yuvarlak veya oval ağız ülseri.	kllinik tablosu ve sistemik hastalıkların dışlanması
<i>Bilinmeyen</i>	Periyodik ateş, aftöz, farenjit, ve adenitis	Çocukluk çağında Tekrarlayan yuvarlak veya oval ağız ülseri; tekrarlayan ateş, farenjit, lenfadenit	kllinik tablosu ve sistemik hastalıkların dışlanması
<i>Enfeksiyonlar</i>	Herpes virüsü ile tekrarlayan enfeksiyon	Genellikle damak veya dil, bazen aft benzeri tekrarlayan ülserler öyküsü, genellikle sık sık travma sonrası ortaya çıkan,	Klinik görünümü ve serolojik yöntemler
	HIV enfeksiyonu	İntraoral enfeksiyonlar (kandidiyazis, tüylü lökoplaki) veya neoplazmlar (Kaposi sarkoma, lenfoma);	Klinik görünümü ve HIV testi
<i>Romatizmal hastalıklar</i>	Behçet sendromu	Genital veya diğer mukozada oluşan aft benzeri ülserler; Cilt püstüller, eritema nodozum, ya da diğer lezyonlar; üveit; eklem tutulumu; merkezi sinir sistem bulguları	Klinik görünümü ve serolojik yöntemler
	Reaktif artrit (Reiter sendromu)	urethritis; kolit; keratoderma blennorrhagicum; konjunktivit; balanit; eklem ve diğer tutulumu; Genellikle erkeklerde görülür	serolojik yöntemler
	Sweet sendromu	Ciltte kırmızı plaklar; ateş; Genital ya da diğer mukoza üzerinde aft benzeri ülserler.	serolojik yöntemler

Tablo 2.1.b Aftöz Ülserlerin Ayırt Edici Tanısı

<i>Predispozan Faktörler</i>	<i>Örnekler</i>	<i>Bulgular</i>	<i>Tam Kriterleri</i>
<i>Deri hastalıkları</i>	Erythema Multiforme	deri, mukoza ve gözler üzerinde lezyonlar, şişmiş dudak	Klinik görünümü ve perilezyonel doku biyopsisi
<i>Hematolojik hastalıklar</i>	Siklik nötropeni	Tekrarlayan ateşler; intraoral ve diğer tekrarlayan enfeksiyonlar; Çocukluk çağında başlaması	Klinik görünümü ve tam kan sayımı
	Lösemiler	bulaşıcı; anemi; peteşi veya purpura	Tam kan sayımı
<i>Gastrointestinal hastalıklar</i>	Gluten duyarlı enteropati	Diş anomalileri; malabsorpsiyon; şişkinlik; ishal; kilo kaybı	Klinik tablosu; antigliadin ve transglütaminaz antikorlarının varlığı; İnce bağırsak biyopsisi
	Ülseratif kolit, Crohn hastalığı	Labial veya yüzde şişlik; kanlı ishal; kilo kaybı, eklem bulguları; hepatobilier hastalığı	Klinik görünümü ve kolonoskopi, ülser doku biyopsisi
<i>İlaç</i>	Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, Beta-blokerler Nicorandil (Ikorel) Alendronat (Fosamax)	Pişik	anamnez ve ilaç kesmesiyle görülen değişiklikler.

2.8.7. RAS'ın Etiyolojisinde Rol Alan Predispozan Faktörler

Lokal Faktörler

Travma, ödem ve erken hücrel enflamasyonu uyarmasıyla birlikte oral submukozal ekstraselüler matriksin viskozitesini artırmak RAS'e yatkınlığı artırmaktadır. Travma her zaman RAS'a yol açmaz. Protez kullananlar oral mukozal ülserasyona 3 kat daha fazla yatkın olmasına rağmen, RAS oluşumu yüksek orana sahip değildir. Buna ek olarak, sigara

ve RAS arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, travma kalıtsal yatkınlığa sahip bireylerde RAS daha fazla ortaya çıktığı düşünülmektedir. RAS tükürük bileşimindeki değişiklikler, pH ve tükürükteki stres-sebepli kortizol artışı gibi RAS ile ilişkilendirilmiştir. RAS ile tükürük bezi disfonksiyonu arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. RAS ve ağız kuruluğu birlikte görülen hastalarda ağız kuruluğun artması nedeniyle bazı belirtilerde artış olabilmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2014).

Mikrobiyal Faktörler

Yapılan çalışmalarda RAS ve herpes simpleks virüsünün arasında ilişkili olmadığının saptanmasına rağmen, klinisyenler genellikle RAS ve herpes simpleks virüsünün (HSV) lezyonlarını karıştırabilirler. RAS'lı hastalardan elde edilen smearlarda ve biyopsi örneklerinde HSV antijenleri bulunamamıştır. Varicella zoster virüsü (VZV) reaktivasyonu ve insan sitomegalovirüsün (CMV) RAS ile ilişkili olduğu saptanmıştır. RAS lezyonlarından alınan biyopsi değerlendirilmesi için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanıldığında, Herpes virüs 6, CMV, VZV, ya da Epstein-Barr virüsünün (EBV) RAS patogenezinde rol oynamadığı gösterilmiştir. *Helikobakter pylori*, mide ve duodenum ülseri için bir risk faktörüdür ve RAS oluşumu ile ilgili bağlantısı olabileceği ileri sürülmüştür (Akintoye ve Greenberg, 2014). Bu görüşü desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır (Mansour-Ghanaei *et. al.*, 2005).

Bir başka çalışmada ise RAS bulunan hastaların %72'sinde *Helicobacter pylori* saptanmıştır. Virüslerin de RAS etiyolojisinde rol alabileceği düşüncesi bu alanda araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. RAS lezyonlarında Herpes virüs virionları gösterilemese de bazı hastalarda dolaşımdaki mononükleer hücrelerde Herpes simplex RNA'sı saptanmıştır (Birek, 2000). Özellikle *Streptococcus sanguis* 2A. RAS etiyolojisinde,

Streptococcus türlerinin rol oynadığı düşünülmüştür. Bu konuda ortaya atılan teori, streptokokların antijenik uyarıcılar olarak oral keratinositlerin mitokondriyal ısı şoku proteinleri ile reaksiyona girebildiği ve bu reaksiyonun, oral mukoza hasarına neden olan T-hücresini uyardığı şeklindedir (Scully *et. al.*, 2003). Fakat bu teori kanıtlanamamıştır. Diğer mikroorganizmaların da EBV ve *Lactobacillus* gibi RAS etiyojisinde rolünü araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada, RAS'ın oluşumu ve *Lactobacillus* arasında herhangi bir ilişki bulunmamasına rağmen; başka bir çalışmada EBV'nin RAS'ın sebebi olabileceği gösterilmiştir (Scully *et. al.*, 2003, Acar *et. al.*, 2012). PCR tekniği kullanılarak, peri-ülseratif RAS lezyonlarının % 39'unda EBV'nün DNA'si bulunmuştur.

Sistemik Hastalıklar

Sık görülen Behçet hastalığı; tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden geniş dağılımlı bir vaskülitir. Tekrarlayan aftöz ülserler BH'nin olmazsa olmaz bulgusudur. Genellikle hastalığın en erken bulgusu olup, diğer sistemik belirtilerden yıllar önce ortaya çıkar. CH ve ülseratif kolit gibi olan inflamatuvar bağırsak hastalıkları oral ülserler ile ilişkilidir ve lezyonları RAS'a benzeyebilir, ancak CH lezyonların sınırları genellikle sertleşmiş ve lezyonun granülomatöz yapısı nedeniyle histolojik olarak farklıdır.

CH hastalarının yaklaşık % 10'unda oral mukoza ülserleri izlenebilir ve bazen oral belirtiler bağırsak belirtilerinden önce ortaya çıkabilmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2014). Çölyak hastalığı, bağışıklık sisteminin bazı tahıllarda (buğday, arpa, çavdar) bulunan "gluten" adlı maddeye karşı verdiği duyarlılıktır. Genellikle RAS ile ilişkilidir. Ancak bu iki hastalık arasındaki ilişki tam olarak saptanamamıştır. Çölyak hastalığı olan hastalarda RAS prevalansının % 4 ile % 40 arasında değiştiği rapor

edilmiştir, ancak Çölyak hastalığı olan hastalarda oral ülserasyon görülme olasılığı % 3 ve % 61 arasında değişmektedir (Cheng *et. al.*, 2010). HIV pozitif bireylerde, RAS lezyonları daha sık oluşur, ağrılıdır ve iyileşme süresi daha uzundur. AIDS hastalarında CD41 lenfosit sayıları 100 hücre/mm³'den az olduğunda RAS ortaya çıkabilir (Akintoye *et al.*, 2014, Ramos-Gomez, 2002). Siklik nötropeni çocukluk çağında nadir görülen bir hastalıktır, aynı zamanda nötrofil sayısının azalması ile birlikte ağızda ülserler izlenilmektedir (Akintoye ve Greenberg, 2014). Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal adenit (PFAPA) ya da *Marshall* sendromu olarak tanımlanan bu hastalıkta, nötropeniye benzer lezyonlar izlenebilir ve RAS'tan ayırt etmek zordur (Aviel *et. al.*, 2016).

Kalıtsal ve Genetik Faktörler

RAS'ın oluşmasında ailesel eğilimin rolü olduğu gösterilmiştir. RAS hastalarının %42'sinden fazlasının birinci derece yakınlarında da RAS görülmektedir (Natah, *et al.*, 2004). Çocuklarda hastalığın seyri ebeveynlerin hiçbirinde, birinde veya her ikisinde olmasından etkilenmektedir. Ailesinde RAS öyküsü bulunan bireylerde lezyonların daha erken yaşta ortaya çıktığı ve semptomların daha ağır seyrettiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde bu hastalık %90'a yakın oranda benzerlik gösterir. Çift yumurta ikizlerinde ise %57 oranındadır.

Doğum sonrası prevalansı etkilenmemektedir. Hastalık genetik bir komponenti gerektirmekle beraber, çevresel yansımalar klinik tabloyu belirlemektedir (Scully *et. al.*, 2002, Field ve Allan, 2003). RAS'li bireylerde insan lökosit antijeni (*human leucocyte antigen -HLA*) tespit edilmiştir: (HLA-A2, HLA-B5, HLA-B12, HLA-B44, HLA-B51, HLA-B52, HLA-DR2, HLA-DR7 ve HLA-DQ serisi).

Alerjik Faktörler

Alerjinin RAS'ın nedeni olabileceği düşünülmüştür. Bazı yiyecekler, *S.sanguis* gibi mikroorganizmalar, mikrobiyal ısı-şok proteini ve koruyuculara karşı hassasiyetin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bazı çalışmalarda RAS hastalarının çevresel allerjenlere duyarlı olduğunu belirtilmiştir. Diğer çalışmalarda ise, hipersensitivite ve RAS arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Nikel bazlı ortodontik apareyleri kullanan hastalarda da RAS lezyonları rapor edilmiştir. Nikel içermeyen ortodontik apareyler kullanıldığı zaman lezyonların iyileştiği görülmüştür (Akintoye ve Greenberg 2005).

Diş macunlarında bulunan ve sentetik bir deterjan olan Sodyum Lauril Sülfatın (SLS) kullanımı ile RAS arasında bir ilişkiden bahsedilebilir. Sodyum Lauril Sülfat oral müsin tabakasını aşındırıp epitelin açığa çıkmasına neden olur, böylece hastalar RAS'a daha duyarlı hale gelebilmektedir. SLS içeren diş macunlarının RAS insidansını artırdığı yönündeki çalışmaların yanısıra; SLS içeren diş macunlarının etkilerinin, SLS içermeyenlerden çok farklı olmadığını belirten çalışmalar da vardır (Shim *et. al.*, 2012, Healy *et. al.*, 1999).

İmmünolojik Faktörler

RAS'lı hastaların hücresel immunitelerinde değişiklik olduğu düşünülmektedir. Bazı immün aracılı reaksiyonların RAS ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu reaksiyonlar, antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste, oral epitele karşı T lenfositlerin sitotoksiste ve lenfosit bozukluklarını içermektedir. Bazı hastalarda, RAS akut ve remisyon aşamalarında tükürükteki immünoglobülin A seviyelerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Mohammad *et. al.*, 2012). RAS'lı hastaların periferik kanlarında CD8+ seviyelerinin arttığı (baskılayıcı T lenfosit) ve CD4+ (yardımcı T lenfosit) seviyelerinin de azaldığı gösterilmiştir. İmmun sistemi baskılanan ve CD4+

seviyesi 100 hücre/ml'nin altında olan hastalarda major afta benzeyen ülserlerin oluşması daha muhtemeldir. (Scully *et. al.*, 2002). CD4+ hücreler peri-ülseratif ve iyileşme safhasında, CD8+ hücreleri ise ülseratif safhasında bulunmaktadır. RAS lezyonlarında interlökin-2, interferon-g ve TNF α 'nin mRNA seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (Pekiner, *et. al.*, 2012, Boras, *et. al.*, 2006). Etkilenmeyen bölgelerde TNF- α faktörlere rastlanılmamıştır. Bu nedenle araştırmacılar antijen-tetikleme etkisinin RAS'ın oluşumuna neden olabileceği teorisi üzerine odaklanmışlardır.

Beslenme Faktörler

Beslenme yetersizliğinin aftöz ülserlerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Serum demir, folat, çinko, ya da B1, B2, B6 ve B12 vitaminlerinin seviyeleri düşük olan hastalarda RAS'ın oluşma olasılığı 5% ile 10% oranındadır (Nolan *et. al.*, 1991). Beslenme yetersizlikleri, malabsorbsiyon sendromu veya gluten hassasiyeti gibi diğer hastalıkların sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Anemi veya demir folat ve B vitamini eksikliği olan RAS'lı hastalarda, major lezyonlar görüldüğü zaman hematolojik tarama testleri kullanılmalıdır. Kalsiyum ve vitamin C eksikliğinin RAS'ın oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmüştür, ancak bu bulgular B1 vitamini eksikliği ile birlikte görülebilmektedir. (McCann ve Bonci, 2001).

Stres Faktörü

RAS hikâyesi olanlarda emosyonel stres RAS episodlarının gelişimini provoke eder (Shashy Ridley, 2000). Ship ve arkadaşları 2000 yaptıkları bir çalışmada, öğrencilerin sınav zamanlarında, günlük yaşamlarına göre aftöz ülserlerin sıklığında artış olduğunu göstermişlerdir. Kadınlarda ise, RAS'a görünümü menstrüel siklus dönemlerinde rastlanmaktadır (McCann ve Bonci, 2001). Öte yandan parafonksiyonel alışkanlıkların stres ile tetiklenebileceği ve bunun da dudak ve yanak ısırma gibi oral dokuya

travma oluşturabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (Preeti *et al.*, 2011).

İlaç Reaksiyonları

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar genital ülserler veya oral ülserlere sebep olabilirler, (örneğin, propionik asit, fenilasetik asit ve diklofenaktır). Fakat piroksikam vb. gibi ilaç kullanan hastalarda sadece oral ülserlere rastlanmaktadır (Natah *et. al.*, 2004). Beta-blokerler ile aftöz ülserler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (Boulinguez *et. al.*, 2000). Bu ülserler genellikle ilacın yan etkisi olarak ortaya çıkmakta ve ilaç kesildiğinde kaybolmaktadırlar.

Sigara

Birçok çalışmada, sigara ve tütün kullanımının RAS ile ilişki olmadığını kanıtlamıştır. Sigaranın RAS üzerine önleyici bir etkisi vardır. Sigaranın fiziksel ve kimyasal bir travma şekli olmasına rağmen, sigara ve RAS arasında negatif bir epidemiyolojik ilişki bulunmuştur. Sigaranın mukozal keratinizasyonu artırdığından dolayı travma ve mikroplara karşı mekanik ve koruyucu bir bariyer görevi gördüğü belirtilmiştir. Keratin tabakası, travma ve bakteriyel penetrasyon dahil çeşitli uyarıcı etiyolojik faktörlere karşı lokal mekanik bir savunma bariyeri olarak davranır. Nikotinin RAS ve enflamatuar barsak hastalıkları üzerine faydalı bir etkisi olduğu rapor edilmiştir. Nikotin içeren tabletlerin ülserleri kontrol altına aldığı gösterilmiştir (Scully, *et. al.*, 2002, Natah, *et. al.*, 2004, Tüzün, *et. al.*, 2000, Atkin, *et. al.*, 2002). Nikotin hipotalamik adrenal eksenini üzerindeki aksiyonuyla, adrenal steroid üretimini uyarmakta, böylece tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interleukin 1 ve 6 üretimini azaltmaktadır (Preeti *et al.*, 2011). Nikotin replasman tedavisi sigaranın bırakılması ile birlikte RAS gelişen hastalarda tedavi olarak uygulanmıştır (Scheid *et. al.*, 2000).

2.8.8. RAS'ın Tedavisi

RAS'ın tedavisi semptomların şiddetine, ülserlerin büyüklüğüne ve sayısına bağlıdır. RAS tedavisinin esas amacı ağrıyı gidermek, ülserlerin iyileşme süresini kısaltmak ve normal oral işlevi yeniden sağlamaktır. RAS'ın hafif seyrettiği birçok hastada herhangi bir tedaviye gereksinim olmamaktadır (Scully *et. al.*, 2002, Akintoye *et al.*, 2014).

Topikal ajanlar

Ağız mukozasının sürekli hareketi ve salya, lokal uygulamada ilacın etkisini kısıtlar. Küçük lezyonlar nedeniyle ortaya çıkan semptomlar, *Zilatin* (Hidroksipropil selülöz) veya % 0.05 klobetazol veya fluosinonid merhem Orabase gibi koruyucu yumuşatıcı kullanımı ile kontrol edilir. Tek başına ya da benzokain %2'lik lidokain jel veya sprej gibi bir lokal anestetik ile birlikte kullanılabilmektedir. Ağrıyı gidermek için diklofenak ve Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibi topikal ajanlar kullanılmaktadır. Amleksanoks antiinflamatuvar ve antialerjik özelliklere sahiptir. Amleksanoks %5 pat formunun günde 2-4 kez lezyon üzerine direkt uygulanmasının ağrıyı hafiflettiği ve atak süresini kısalttığı gösterilmiştir (Maheswari ve Shanmugasundaram 2012, Saxen *et. al.*, 1997). RAS'ın tedavisi esas olarak topikal kortikosteroidlerle yapılmaktadır.

Topikal kortikosteroidler inflamatuvar reaksiyonunu hafifletmek için kullanılmaktadır. Kortikosteroidler (hidrokortizon hemisüksinat, triamkinolon asetonit, flusinonit, betametazon valerat, betametazon 17 benzoat, flumetazon pivolat, beklometazon dipropionat) direkt olarak T lenfositler üzerine etki ederek RAS'ın immunopatogenezinde rol alan faktörlere karşı oluşan immun cevabı baskılamaktadırlar (Natah *et. al.*, 2004, Eisen ve Lynch, 2001). Fakat glukokortikoidlerin kullanılması oral psödomembranöz kandidiyazise neden olabilmektedir (Barrons, 2001). Prostaglandin E2 içeren jel ve azelastin kullanımının RAS için olumlu sonuç

verdiği görülmüştür (Taylor et al., 1993; Ueta et al., 1994). Günlük oral hijyen sağlanmasında önemli bir rolü bulunan diş macunlarında da bulunan triklosan maddesinin gargara formundaki preparatlarının da RAS'ın insidansı üzerinde olumlu etkisinin bulunduğu bildirilmiştir. (Skaare et al., 1996).

Antimikrobiyal Gargaralar

Antimikrobiyal gargaralar, antienflamatuar ve analjezik etkileri için kullanılmaktadır (Tablo 2.2). Lokal antiseptik ve antienflamatuar ilaçlarla tedavi atak süresini kısaltmaktadır. Tetrasiklinli ağız gargaraları iyileşme süresini ve ağrıyı azaltır, ancak enfeksiyonlara dikkat edilmelidir. Çünkü tetrasiklinli ağız gargaraları kullanımı oral kandidaya sebep olabilmektedir (Sedghizadeh, et. al., 2002). Ayrıca hastalar eczane tarafından özel hazırlanabilen *Magic Mouth Wash* (MMW) gargara karışımında kullanılabilir. Çoğu, en az üç bileşen içermektedir. Formüller, bir antibiyotik kombinasyonu (lezyonun çevresindeki bakteri florasını azaltmak için), antihistamin (lokal anestetik etki için), antifungal (mantar büyümesini durdurmak için), steroid (iltihabı azaltmak için), lokal anestetik / ağrı kesici veya bir antasit (mukozada bileşenlerin kaplanmasını sağlamak için) içermektedir (Chan ve Ignoffo, 2005). En iyi karışım viskoz lidokain, difenhidramin ve Maalox karışımıdır (Dodd, et. al. 2000). Gargaralar arasında klorheksidin glukonat sık olarak kullanılır. Bu tür gargaraların RAS hastalarında ülser sayısını azalttığını gösterilmiştir. Antiseptik özellik taşıyan bu türdeki gargara ile mikrobiyal kontaminasyonun kontrolü ve sekonder enfeksiyonun önüne geçilmesine çalışılmaktadır (Häyrynen-Immonen, et. al., 1994). Fakat bunu doğrulamayan çalışmalar da bulunmaktadır (Barrons, 2001). RAS'lı hastalarda topikal ajanların kullanımının zor olması veya lezyonların geniş alanı tutması durumunda, steroidler gargara olarak kullanılmaktadır. % 0.1 ya da % 0.2 triamsinolon, %

0.3 hidrokortizon ve deksametazon 0,5 / 5,0 ml preparatı günde 3 kez kullanıldığında etkili olabilmektedir (Caputo, *et. al.*, 2012).

Tablo 2.2 Yaygın Olarak Kullanılan Gargara Formüllerinin Listesi.

<i>Bileşenler</i>	<i>Doz</i>
<i>Difenhidramin</i> <i>Hidrokortizon</i> <i>Nystatin tozu</i> <i>Tetracycline</i>	12.5 mg / 5 mL 240 mL 60 mg 6 milyon birim 1.5 g
<i>Damıtılmış su</i> <i>Hidrokortizon</i> <i>Maalox</i>	160 mL 80 mg 80 mL
<i>Diphenhidramin</i> <i>Nistatin süspansiyonu</i> <i>Maalox</i> <i>Su</i>	12.5 mg / 5 mL 1 parça 1 parça 1 parça 1 parça
<i>Diphenhidramin</i> <i>Viskoz lidokain 2%</i> <i>Maalox</i>	12.5 mg / 5 mL 1 kısım 1 parça 1 parça
<i>Difenhidramin</i> <i>Hidrokortizon tozu</i> (Çözünmek için % 1 CMCf ile karıştırılır) <i>Nistatin Süspansiyon</i> <i>Tetrasiklin</i> (Kapsül, aromalı olarak eritilir şurup)	12.5 mg/5 mL 240 mL 120 mg 60 mL 120 mL 480 mL

Sistemik İlaçlar

Oral kortikosteroidler topikal ilaçlara yanıt vermeyen majör RAS vakaları için kullanılmaktadır (Quijano ve Rodríguez, 2008). Konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen, ağrının çok şiddetli olduğu, major ya da uzun süren aftı olan hastalarda sistemik tedavi tercih edilmektedir. Ancak sistemik olarak kullanılan ilaçların yan etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Prednizolon (10-30 mg/gün dozunda) atak sırasında aft süresini kısaltmak amacı ile verilir. Fakat uzun süreli steroid tedavisi ciddi yan etkileri nedeniyle nadiren tavsiye edilir. Betametazon ve deksametazon da 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 olarak 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 gün aşırı 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 (Vincent ve Lilly, 1992).

Ayrıca prednisiolonun yan etkilerinin azaltılması için *azathioprine* gibi diğer immunsupresif ajanlarla kombine edilebilir. *Azathioprine*'in uzun kullanımından dolayı oluşabilecek yan etkiler trombositopeni, lökopeni, ikincil enfeksiyonlar, anemi, bulantı, kusma, anoreksi, ishal ve lenforatiküler ve diğer malignitelerdir (Natah *et. al.*, 2004). Levamizolün etkinliği ile ilgili çalışma sonuçları farklılık göstermektedir. Levamizol sistemik steroidle birlikte veya tek başına uygulandığında, ülser ağrısı, süresi, sayısı, boyutu ve sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Levamizol günde 150 mg haftada ardışık 3 gün verilmektedir (Barrons *et al.*, 2001, Drinnan, ve Fischman, 1978).

Talidomid immunsupresif ve sedatif etkili bir ilaçtır. İlk olarak 1957 yılında Avrupa piyasasına sunulmuş, ancak teratojenik olduğundan dolayı beklenen sonuç elde edilmemiştir. Talidomitin mesajcı RNA yıkımını hızlandırıp, enflamatuar bir sitokin olan TNF- α aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, HIV pozitif oral aftlı hastalarda talidomidin yararlı olduğu bildirilmiştir. Günde 200 mg 4 hafta boyunca

kullanıldığı zaman semptomları iyileştirdiği gösterilmiştir. Birçok immüno-modüle edici ve anti-inflamatuar ilaçların (kolşisin, siklosporin, pentoksifilin, azelastin ve dapson gibi) RAS'ın tedavisinde yararlı oldukları kanıtlanmıştır (Femiano, *et. al.*, 2003). *Pentoxifylline* (PTX), kolşisin, dapson ve talidomid gibi ilaçlar, yeni lezyonların oluşumunun azaltmada etkili oldukları bildirilmiştir. Pentoksifilin kafein ile ilişkili ve periferik damar hastalığı olan hastalarda bacak krampları tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. PTX kırmızı kan hücrelerinin esnekliğini artırarak ekstremitelerde kan dolaşımını artırır, böylece kırmızı kan hücrelerinin fiziksel olarak aterosklerotik damarlara geçmesini sağlamaktadır. RAS olan hastalarla yapılan bir çalışmada, pentoksifilin günde 400 mg 3 kez verildiği zaman, ülser çapında ve sayısında azalma görülmüştür (Mimura, *et. al.*, 2009, Thornhill, *et. al.*, 2007). Gut artriti tedavisinde yıllardır kullanılmakta olan Kolşisinin majör ülselerin tedavisinde de önerilmektedir. Antienflamatuar etki ve hücre-aracılı yanıt inhibe ettiğinden dolayı, Behçet sendromu, dermatit herpetiformis ve lökositoklastik vaskülit gibi dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (Tasher, *et. al.*, 2008). 4-6 hafta boyunca, günde 1-2 mg oral olarak verildiğinde aft sayısında, süresinde, ağrıda ve sıklığında azalma görülmüştür (Altenburg ve Zouboulis, 2008). Etanercept, adalimumab, infliksimab ve INF- α , çeşitli araştırmacılar tarafından RAS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardır (Ranganath ve Pai, 2016). *Adalimumab*, antienflamatuar etkileri olan bir TNF α inhibitörüdür. TNF- α seviyelerini düşürerek normal mukozada immün sistem atağını azaltmaktadır (Vujevich ve Zirwas, 2005).

RAS'ın Tedavisinde Lazer kullanımı

Günümüzde düşük yoğunluklu lazerler [low level laser therapy (LLLT)] olarak adlandırılan, kullanılarak rekürrent aftöz ülserlerin tedavi edilebileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur. Rekürrent aftöz ülserlere

düşük yoğunlukta lazerler uygulandığı zaman ağrının azaldığı ve iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Lazer, hücre metabolizmasını, neovaskülarizasyonu, dokunun rejenerasyon potansiyelini ve skar dokusu oluşumunu arttırmaktadır (De Souza, *et. al.*, 2010, Prasad ve Pai, 2013). Lazerler hem mükemmel su absorpsiyonu hem de biyolojik dokular tarafından absorbe olması özellikleri nedeniyle alternatif bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmiştir. Ayrıca lazerler, ödemi azaltmak, hemoraji kontrolü ve sterilizasyon gibi önemli avantajlar sağlamaktadır (Prasad *et al.*, 2013).

Lazerin yara iyileşmesine olan etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Bütün teoriler bio-stimülasyon etkisi üzerine odaklanmıştır. Fibroblast aktivitesinin belirgin artışı sonucu kollajen ve retikulum liflerinin üretiminde hızlanma görülmektedir. Kapiller düzeyindeki yeni damarların oluşumundaki artış sonucu onarım süreci uyarıldığı ve granülasyon dokusunun arttığı görülmektedir. Epitel hücre proliferasyonunun uyarılması sonucu yara tamamen iyileşir. Bu etkilerin sonucunda lazer ışınının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu kabul edilmektedir (Pokora, 2001, s. 31-32; Parker, 2007). Anti-inflamatuar etkisi nötrofil infiltrasyonu azaltarak ve kan akımında büyüme faktörleri ve diğer maddelerin artışını sağlayarak olmaktadır (Lopes *et al.*, 2010; Damante *et al.*, 2009). LLLT ağrı azaltması ile ilgili birkaç mekanizma öne sürülmüştür. İlk mekanizma endorfinin ve enkephalinsin serbest bırakılması yoluyla sinir iletim modifikasyonu ile ağrı algısının modülasyonunun olmasıdır (Bensadoun *et al.*, 1999). Bir diğer mekanizmada ise nöronların mitokondrisinde ATP sentezinin artmasına bağlanmıştır. ATP sentezi düştüğünde hafif depolarizasyon oluşmakta ve her hangi bir olayın oluşum hızı azalmaktadır. Tam tersi LLLT kullanımına bağlı ATP sentezindeki artış uyarılara karşı ağrı indüksiyonunu azaltmaktadır (Silveira, *et. al.*, 2009).

Çok sayıda çalışmada düşük yoğunluklu lazerlerin, doku tamirini uyardığı, antiinflamatuvar etkinliğinin olduğu ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Kurach, *et. al.*, 2014, Frozanfar, *et. al.*, 2013, Eduardo, *et. al.*, 2007). Biyostimülasyon etkisi dalga boyu, lazer çıkış gücü ve enerji yoğunluğu gibi parametrelere bağlıdır. Yapılan bir çalışmada RAS için GaA1P diode lazer 50 mW ve 3 J/cm² ayarlarında uygulanan hastalarının ilk günden beri ağrıda azalma görülmüştür (De Souza, *et. al.*, 2010). AMD Diode lazer ünitesi - Picasso lite 3.0 aftöz lezyonların üzerinde test edilmiştir. Lazer ünitesi 0,5 W ve 810 nm'lik bir dalga boyunda ayarlanmıştır. Minör aft için AMD Diode lazer uygulanan 30 hastanın 28'inde uygulamasından hemen sonra ağrıda azalma görülmüştür (Aggarwal *et. al.*, 2014). Bununla birlikte Bruno Caputo ve arkadaşları HIV hastalığına bağlı RAS'in lezyonları üzerinde diodo laser Aluminum Gallium arsenide (GaAs) uygulaması olumlu etkiler sağlandığını göstermişlerdir (Sattayut, *et. al.*, 2013). Aftöz lezyonlarda CO₂ lazerin kullanımının etkisi değerlendirilmiştir. CO₂ lazer uygulamasında 3 gün sonra ağrıda azalma görülmüştür (Caputo, *et. al.*, 2012). Başka bir çalışmada minör aft için CO₂ lazer uygulanan 18 hastanın 16'sında ağrıda hemen azalma görülmüştür (Prasad ve Pai, 2013). Nd: YAG lazerlerle yapılan çalışmalarda RAS tedavisinde ağrı ve fonksiyonel komplikasyonlar azalttığı, iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (Tezel *et. al.*, 2009).

Tablo 2.3. Rekürrent Aftöz Stomatit İçin Tedavi Seçenekleri

İlaç	Örnek	İlaç Kullanımı
<i>Topikal Antiseptik</i>	- % 0.12 ya da 0.2% Klorheksidin Glukonat (Gargara)	2 hafta boyunca günde 4 defa
<i>Topikal Analjezikler</i>	-%0.15 Benzidamin Hidroklorür (Gargara) - %5 Lignocaine (Lidocaine)	2 hafta boyunca veya ülser iyileşene kadar günde 4 defa
<i>Koruyucu Biyoadezivler</i>	Karmeloze (Orabase: pektin, jelatin)	2 hafta boyunca veya ülser iyileşene kadar günde 4 defa
<i>Topikal Kortikosteroidler</i>	- % 1 Triamsinolon diş macunu (Adcortyl veya Kenalog Orabase) -Hidrokortizon, 2.5 mg Tablet (Corlan) - % 0.05 fluosinonid krem	2 hafta boyunca veya ülser iyileşene kadar günde 4 defa
<i>Topikal</i>	Amlexanox (Aphthasol)	2 hafta boyunca veya ülser iyileşene kadar günde 4 defa
<i>Sistemik Kortikosteroidler</i>	-Prednizolon -Betametazon veya deksametazon	1 hafta boyunca oral olarak 30 ila 60 mg
<i>Diğer Sistemik</i>	Thalidomide(Thalomid)	Oral olarak 50-200 mg günlük 4-8 Hafta

Lazerler

RAS tedavisinde bugüne kadar kullanılan materyaller ve tedavi şekilleri ideal bir tedavi sağlamada yetersiz kalmıştır. Bu durum araştırmacıları farklı materyal ve tedavi yöntemlerini araştırmaya yöneltmiştir. Lazerler bu açıdan RAS tedavisinde yeni bir kapı açmıştır.

2.9. Lazerin Tanımı

“Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation” kelimelerinin ilk harflerinden oluşturulan LASER terimi, dilimize LAZER olarak girmiş, “radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi” anlamına gelmektedir. Lazer ışığı, aktive olmuş doğal gazların, elementlerin, moleküllerin ve çeşitli kristallerin etkileşimi ile yüksek yoğunlukta, paralel hareket eden, aynı dalga boyundaki elektromanyetik radyasyondan oluşan ışıktır (Özçelik ve Haytaç, 2010, s. 370). Lazerin temeli, 1917 ‘de Albert Einstein’ın İzafiyet Teorisine yani, maddenin uyarılarak radyasyon yayılımı yapabileceği kavramına dayanmaktadır (Özçelik ve Haytaç, 2010, s. 370). 1958’de Schalow ve Townes, bu teoriyi temel alarak tüm lazerlerin ana prensibi olan MASER’i “Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation”ı rapor etmişlerdir (Fuller, 1997, s. 1). Aynı araştırmacılar MASER prensibinin ışık dahil herhangi bir dalga boyundaki tüm elektromanyetik dalgalara uygulanabileceğine dikkat çekerek lazer kavramını ortaya koymuşlardır. (Fuller, 1997, s. 1).

Atomun yapısı basitce bir çekirdek (nükleus) ve etrafında dolaşan elektron bulutu olarak düşünülebilir. Bulut içerisindeki elektronların çeşitli yörüngeleri takip ederek hareket ettiklerini düşünmek yararlı olacaktır. Yani, atoma bir miktar ısı uygulandığında, düşük enerji yörüngelerindeki elektronların nükleustan daha uzaktaki yüksek enerjili yörüngelere transferi beklenmektedir (Coluzzi, 2000).

Yüksek enerjili yörüngeye yerleşen bir elektron, sonunda temel enerji durumuna (ground state) geri dönmek isteyecektir. Bu haldeki elektron, enerjisini ışık partikülü olarak bilinen 'foton' şeklinde salacaktır. Işık üreten herhangi bir nesne (floresan lambalar, gaz lambaları, televizyon ekranı vb.) bu işlemi yörünge değiştiren ve foton salan elektronlar vasıtasıyla gerçekleştirmektedir (Coluzzi, 2000).

Lazerler, enerji yüklenmiş atomların foton salınımını kontrol eden cihazlardır. Bir lazer cihazında, atomları uyarılmış safhaya getirmek için bir enerji kaynağı gerekmektedir. Bu enerji, kuvvetli bir flaş ışığı veya elektriksel boşaltım şeklinde olup bu yolla çok sayıda yüksek enerjili elektron oluşturulur. Uyarılmış elektron kazandığı enerjiyi foton şeklinde salmak için daha kararlı bir yörüngeye iner. Salınan ışık partikülü, salınma anında elektronun sahip olduğu enerjiye göre belli bir dalga boyu ve bu dalga boyunu temsil eden bir renge sahip olur (Coluzzi, 2000). Elektronları eşdeğer seviyedeki iki benzer atomun saldığı fotonun rengi ve dalga boyu da aynı olacaktır.

2.9.1. Lazerler Işıklarının Temel Özellikleri

Normal ışık; görünen mor, mavi, yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı ışıkların toplamından oluşan beyaz ışık kümesidir. Farklı faz ve frekansa sahip dalgaların bir araya gelmesiyle oluşur. Lazer ışığı ise normal ışıktan farklı fiziksel özelliklere sahiptir (Pokora, 2001, s. 21-25):

1. Lazer ışığı monokromatiktir. Sadece tek renk ve dalga boyuna sahiptir. Işının dalga boyu elektron daha alt seviyedeki yörüngeye geçerken açığa çıkan enerji miktarı tarafından belirlenir.
2. Fotonlar birbirine uyumlu olarak çıkar ve tek bir noktada odaklanabilir. Buna koherent denir. Bunun anlamı tüm fotonların aynı fazda bulunmasıdır.

3. Lazer ışığı 'doğrusal' dır. Işının hüzmesi konsantre ve güçlüdür. Lazer ışığının darlığı, yani etrafa gelişigüzel dağılmaması ciddi seviyede enerjinin çok ufak noktalara odaklanmasına imkân tanımaktadır.

2.9.2. Lazer Enerjisinin Oluşumu

Lazer sistemleri şematik olarak pompalama sistemi, lazer aktif maddesini (katı, sıvı, gaz) içeren rezonans odası ve yansıtıcı aynalardan oluşur. Pompa sistemi ile lazer aktif maddesi içeren odaya dışarıdan enerji etki ederek aktif madde uyarılır, elektronları bir üst seviyeye çıkar ve eski yerlerine dönerken foton yayarlar. Bu fotonlar rezonans odasının bir duvarını oluşturan %100 yansıtıcı aynadan yansıyarak, rezonans odasındaki diğer atomları etkilerler. Bu hareketli fotonlar, lazer ortamı içindeki diğer atomların uyarılmasına ve yeni bir yayma (emisyon) oluşmasına neden olurlar. Bu olaylar zinciri devam eder ve konsantre ışın demeti oluşur. Güçlenmiş olan ışın %90 yansıtıcı aynadan geçerek etki yerine ulaşabilir. Yansıtıcı aynalar konkav bir şekle sahiptirler. Burada ışınların dalga boylarını ve enerjilerini etkileyen iki önemli faktör vardır. Birincisi sistemin hangi güçle ve ne kadar bir süreyle pompalandığı, ikincisi ise aktif maddeyi oluşturan atomlar ve bunların güçleridir (Coluzzi, 2004). Lazer cihazı, elektrik enerjisini ışık enerjisine dönüştüren bir apareydir ve üç temel komponenti vardır (Coluzzi, 2008):

1. Aktif lazer ortamı (Katı, sıvı, gaz formunda olabilir)
2. Optik rezonatör (Aktif ortamın koherent olmayan fotonlarına yeniden yön veren ve çok parlak, doğrusal, tek renkli ve koherent ışık oluşturan kısımdır. Genellikle bir tanesi ışığı hem yansıtan hem de geçiren iki içbükey aynadan oluşur)
3. Aktif lazer ortamının atomlarını uyaran başlangıç enerji kaynağı

Oluşan ışık cihazın içerisinde lensler yardımıyla odaklanarak iki ana iletim sistemi vasıtasıyla kullanılacak sahaya yönlendirilir. İlki ucunda ayna ile sonlanan esnek hollow tüpleridir. Lazer ışığı tüp boyunca iletilir ve tüpün sonunda bir uygulama başlığından yansıtılır ve hedef dokuya temassız şekilde iletilir. Safir veya hollow metal bir uç yerleştirilerek lazer dokuya temas ederek de kullanılabilir (Coluzzi, 2008). İkinci iletim sistemi cam fiber optik kablodur. Bu sistem daha esnek, daha hafif ve harekette daha kolaylıkla cevap verebilecek bir sistemdir. Çap olarak genellikle daha küçüktür (200-600 μm). Bu sistem temaslı veya temassız kullanılabilir. Argon, diyot ve Nd:YAG lazerler gibi kısa dalga boylu lazerler küçük, esnek cam fiberler ile iletilebilirler. Erbiyum sınıfı lazerler ise dalga boylarının büyüklüğü ve bu dalga boyunun iletici camın kristal moleküllerine uyum sağlayamaması ve suya yüksek emilimleri sebebiyle minimum hidroksil içeriği olan yüksek maliyetli fiber sistemlerle iletilebilirler. En yüksek dalga boylu lazer olan CO₂ lazerler, henüz günümüzde kullanılan fiber optik sistemlere uyumlu hale getirilememiştir. Bu nedenle hollow tüp ile iletilmektedir (Coluzzi, 2008).

Bazı lazer sistemleri kesintisiz, sürekli lazer ışığı sağlarken, bazı cihazlarda kullanılan metal perdeciklerle, ışığın pulsatif akımı sağlanır. Lazer ışığında meydana gelen bu kesinti gözle farkedilmeyecek kadar kısa zaman aralığında gerçekleşmektedir. Bu tip kesikli ışığa "*chopped laser beam*" denilmektedir. Bu sistemlerde bir saniyede yüzlerce kez ışığı durdurup yeniden göndermek mümkündür. Bazı sistemlerde ise enerji bir süre biriktirilip daha kısa bir zaman diliminde salınmaktadır. Bu şekilde çok daha fazla enerji içeren bir atım elde edilebilmektedir. Bu karakterdeki lazer akımına duraksatılmış akım anlamına gelen "*pulsed laser irradiation*" denilmektedir (Coluzzi, 2008). Lazer ışığının kesikli olarak kullanımı, yüksek güçte, kısa süreli atımlar uygulayarak çevre dokuların ısınması ve

hasarı için geçen sürenin minimumda tutulmasını sağlar. 'Pps', pulse per second anlamına gelen bir birim olup lazer cihazının saniyede kaç atım yaptığını belirtmek için kullanılır. Frekansı ifade eden 'Hz' (Hertz) birimi de aynı anlamda kullanılmaktadır (Coluzzi, 2008).

2.9.3. Lazer-Doku Etkileşimi

Herhangi bir dokuya lazer ışığı uygulandığında dört farklı fiziksel olay gerçekleşebilir. Bu lazer enerjisi, doku tarafından absorbe edilebilir, yüzeysel olarak dokulara yayılabilir (scattering), derin dokulara iletilebilir (penetrasyon, transmisyon) ya da yansıtılabilir (reflection) (Pokora, 2001, s. 21). Yansıma çevre ile materyal arasındaki ışık kırılma indeksleri ile ilgili olarak değişir. Dokuların homojen olmayan yapısı yansımada en önemli faktördür. Yansıyan ışık dar açılı saçılırken paralelliğine devam edebilir ve daha fazla difüze olabilir. Bazı lazerlerdeki ışık saçılımı 3 m'den daha fazla uzaklıklarda bile hala yeterli enerjiye sahip olabilir. Bu yansıyan ışığın gözlere direkt zararlı etkisi vardır (Coluzzi, 2008).

Yayılma lazer enerjisinin hedeflenen bölgeden ya da noktadan farklı yönlerde sapmasıyla biyolojik bir yarar sağlayacak etkisinin kalmamasıdır. Bu yayılma operasyon sahasında ısı artışına ve istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu etkiden kompozit polimerizasyonunda yararlanılabilir (Coluzzi, 2008).

Transmisyon, lazer enerjisinin hedef doku için yüzeysel dokulardan etkileşime girmeden geçmesidir. Bu özellik büyük oranda ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Su, argon, diyot ve Nd:YAG gibi düşük dalga boylu lazerlerin geçişine izin verirken, erbiyum ve CO₂ lazerler ise büyük oranda absorbe edilip komşu dokulara daha az iletilir (Pokora, 2001, s. 27-28).

Lazer ışınının doku tarafından absorbe edilmesi olağan ve istenen bir etkidir. Her biyolojik doku farklı absorpsiyon özelliği sergiler. Bu absorpsiyonun derecesi dokuların biyolojik yapısı, protein, pigment,

mineral ve su içerikleri, yoğunlukları, ısı iletkenliği gibi faktörlerden etkilenen dokuların optik özelliklerine; lazer ışığının dalga boyu, dalga formu (devamlı, aralıklı) gücü, dozu, uygulama süresi ve açılmaya bağlıdır (Coluzzi, 2008). Spektrumun mor ötesi bölgesinde absorpsiyon dokunun protein içeriğine bağlı iken, kızılötesi bölgede dokunun su içeriği önemli etkindir. Bundan başka kematoproteinler, pigmentler, aromatik sistem ve nükleik asit gibi diğer makromoleküller de dalgaboylarına göre değişik şiddette lazer ışını absorbe ederler. Protein ve diğer birçok organik moleküller mor ötesi spektrumda (200-400 nm) kuvvetli absorpsiyon yaparlar. Hemoglobin, görülen ışık ultraviyolenin yeşil ve sarı rengine kadar (800nm) çok kuvvetli absorpsiyon yapar. En önemli epidermal kromofor olan melanin tüm görünen ışığı, UV ışık bölgesine kadar absorbe eder. Buna karşılık kızıl ötesi ışın özellikle su tarafından absorbe edilir (Coluzzi, 2008; Özçelik ve Haytaç, 2010, s. 371). Diyot ve Nd:YAG lazerler melanin için yüksek emilim gösterirken, erbiyum sınıfı lazerler ve CO₂ lazer dokularda bulunan su tarafından en iyi absorbe edilen dalga boylarına sahiptirler. Erbiyum lazerler ayrıca hidroksi apatit tarafından da yüksek emilim gösterirler (Coluzzi, 2008).

2.9.4. Lazer Işınlının Dokularda Yaratabileceği Etkiler

Lazerden kaynaklanan ışık enerjisinin hedef dokudaki etki mekanizması, hedef dokunun optik özelliklerine, ışının dalga boyuna ve birim zamanda yüzeye düşen enerji yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir.

1. Fotobiyokimyasal etki: Lazer ışığının herhangi bir termal etkisi olmadan absorpsiyonu ile molekül ve atomların fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirmesidir. Dokuların iyileşme ve tamir gibi biyokimyasal ve moleküler işlemlerinde uyarıcı rol oynar. Enerji yoğunluğu arttığında, fotokimyasal etkiler fototermal etkiye dönüşebilir (Coluzzi, 2008).

Biyostimulasyon: Düşük dozlu lazerlerin kullanımı, ağrının azaltılması, yara yeri iyileşmesinin uyarılması veya diğer biyolojik olayların değiştirilmesini sağlamaktadır. Bu amaçla düşük enerjili lazerler kullanılır. Doku arası sıvı alışverişinin uyarılmasıyla, arterio kapiller vazodilatasyon sonucu kan akımının düzenlenerek iltihaplı alandaki ödemi bu yolla giderir. Hücrenin protoplazmasındaki elektrolit alışverişi uyarılır ve metabolik aktivite hızlandırılır. ATP sentezi ile oksijenin, vazodilatasyon sonucu kullanımı artar, nükleik asitlerle sitoplazmik enzimlerin aktivitesi sonucu hücre mitozu uyarılır. Lazer lenfosit, granülositler ile kemotaksisi uyarır, böylece nekrotik doku artıklarını yaradan uzaklaştırarak yaranın temizlenmesini sağlar. Fibroblast aktivitesinin belirgin artışı sonucu kollajen ve retikulum liflerinin üretiminde hızlanma görülür. Kapiller düzeyindeki yeni damarların oluşumundaki artış sonucu onarım süreci uyarılır, granülasyon dokusunun arttığı görülür. Epitel hücre proliferasyonunun uyarılması sonucu yara giderek, tamamen iyileşir. Bu etkilerin sonucunda lazer ışınının yara iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu kabul edilmektedir (Pokora, 2001, s. 31-32; Parker, 2007).

Fotodinamik etki: Genellikle fotodinamik etkileşimler, ışığa duyarlı molekülleri kullanarak, oksijenin biyokimyasal olarak reaktif formunu yani serbest oksijeni oluştururlar. Serbest oksijen radikali sitotoksiktir ve dokudaki bazı önemli komponentleri okside ederek doku yıkımını başlatır (Coluzzi, 2008).

2. Fototermal etki: Lazer ışığı, biyolojik doku tarafından soğurulduğunda taşıdığı termik enerji ile dokuda fototermal reaksiyonlara sebep olur. Lazer ışığının doku ile temas ettiği bölgede yüzeyden derine doğru sırayla; rölatif buharlaşma alanı, organik komponent koagülasyon alanı, nekroz alanı ile hipertermi ve ödem alanı oluşur (Özçelik ve Haytaç, 2010, s. 371). 45-50 °C'de enzimatik değişiklikler ve ödem, 60 °C'de kagülasyon, 70-90 °C

arasında protein denaturasyonu ve 100 °C'de buharlaşma görülür. 150 °C üzerindeki ısılarda dokuda buharlaşmanın yanı sıra yanmalar meydana gelir ve karbonizasyon oluşur (Özçelik ve Haytaç, 2010, s. 371; Parker, 2007).

Atımsal şekilde olan lazer sistemlerinde atım tekrarlama süresi ve atım genişliği fototermal etkide önemli rol oynar. Devamlı ışı veren lazerlerde, dokunun termal dinlenme süresi (ısının difüzyonu için gereken süre) olmadığı için lazerin uygulama süresine bağlı olarak ısı artar. Atım şeklinde olanlarda ise uygulama sırasında aralar mevcuttur. Bu ara ne kadar fazlaysa ısınma o derece az olur. Dokunun ısınmasını azaltmak veya engellemek için bazı lazer cihazlarına hava, su gibi çeşitli soğutucu çıkışlar ilave edilmiştir (Parker, 2007).

3. Fotoiyonizasyonel etki

Fotoablasyon: Lazer ışını komşu dokulara hiçbir zarar vermeden hedef dokunun atomik ve moleküler bağlarını kırar. Isı enerjisi dokunun buharlaşma sıcaklığından fazla ise enerjinin büyük kısmı absorbe edilerek aniden patlama şeklinde buharlaşır. Buna fotoablasyon denir. Diş sert dokularından parçacıklar halinde madde kaldırılarak kavite açma bu etki ile gerçekleştirilmektedir. Absorbsiyonun şiddeti doku cinsine ve lazer dalga boyuna bağlıdır. Dokunun derin kısmında ısı enerjisi azalır, dolayısıyla dokudaki ısı enerjisinin oluşturduğu sıcaklık da azalır. Bu durumda dokudaki termik zararlar çok az olup aşağı yukarı lazer ışınının penetrasyon derinliği kadar olur (Parker, 2007).

Fotomekanik (fotoakustik) etki: Atımlı lazer enerjisi, hedeflenen dokunun fiziksel olarak kesilmesine yol açan şok dalgaları veya yüksek basınçlı dalgalar halinde akustik enerjiye dönüşür (Parker, 2007).

2.9.5. Lazerlerin Sınıflaması (Pokora, 2001, s. 17-21)

A. Lazer Aktif Maddesine Göre

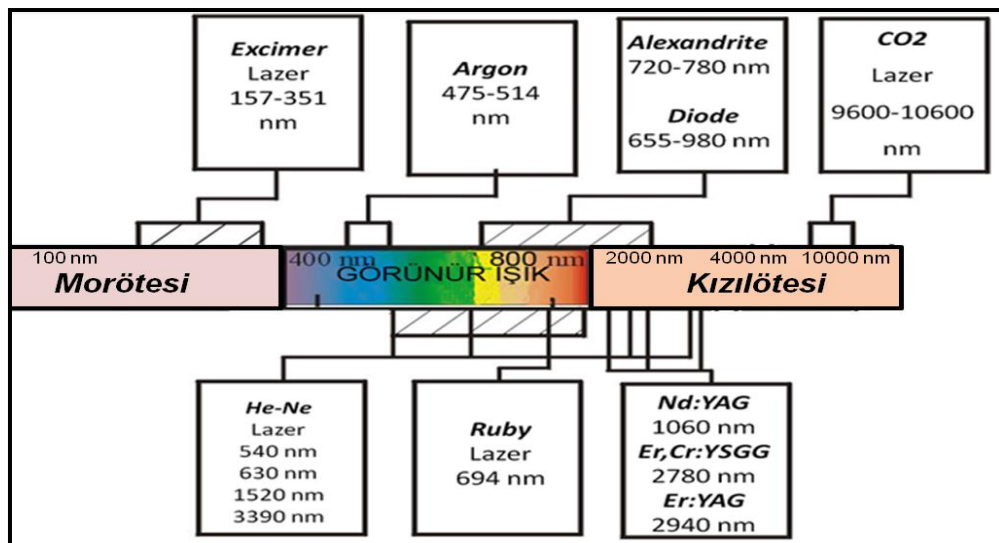
1. Katı Lazerler (Ruby, Alexandrite, Nd:YAG, Er:YAG, Er,Cr:YSGG)
2. Gaz Lazerler (CO₂, He-Ne, Excimer)
3. Yarı İletken Lazerler (Diode)

B. Lazer Işının Hareketine Göre

1. Devamlı ışın verenler
2. Atımlı ışın verenler
3. Dalgalı akım olarak ışın verenler

C. Lazer Işının Dalga Boyuna Göre (Şekil 1)

1. Mor ötesi (UV) spektrum (Excimer < 400 nm)
2. Görünür (VIS) spektrum (400-700 nm) (Argon 475 nm, He-Ne 540-630 nm, Ruby 694,3 nm)
3. Kızıl ötesi (IR) spektrum (700 nm ve üzeri) (Alexandrite 720-780 nm, Diode 655-980 nm, He-Ne 1520-3390 nm, Neodyum: Yitriyum-Alüminyum-Garnet (Nd:YAG) 1064 nm, Erbiyum, Krom: İttriyum-Skandiyum-Galyum-Garnet (Er,Cr:YSGG) 2780 nm, Erbiyum: İttriyum-Alüminyum-Garnet (Er:YAG) 2940 nm, CO₂ 9600-10600 nm)



Şekil 2.4. Lazerler ışınlarının dalga boylarına göre sınıflandırılması

D. Lazer Işınının Enerjisine Göre

1. Yumuşak lazerler: Düşük enerjiye sahip lazerlerdir. (He-Ne, Diode, Ga-As) Soğuk (atermik) lazer olarak da bilinen ve güçleri miliwatt ile ifade edilen bu lazerler terapötik ve doku iyileşmesini hızlandırmak amacıyla kullanılmışlardır.
2. Sert lazerler: Bu lazerler ısı açığa çıkardıklarından termik lazerler olarak da bilinirler. Bu kategoride argon, CO₂, Nd:YAG, erbiyum sınıfı lazerleri (Er:YAG, Er,Cr:YSGG) saymak mümkündür. Bu lazerler dokuları kesmek ve koagülasyon sağlamak için kullanılmaktadırlar.

E. Lazer Işının Uygulanış Şekline Göre

1. Kontaklı Lazerler
2. Kontaklı Lazerler

F. Tehlike Seviyelerine Göre Lazerin Sınıflandırması

1. **Sınıf:** Bu lazerler çok tehlikeli ışık çıkarmazlar. Düşük güçlü diyet lazerlerdir.
2. **Sınıf:** Gücü 1mW'ın altında olan ve ışığı gözle görülen lazerler(He-Neon)Doğrudan içlerine bakmadıkça, tehlike teşkil etmezler. Göz kırpma refleksinin bu lazerlere karşı yeterli bir savunma mekanizması olduğu varsayılır.
3. **Sınıf:** Ciltle temas ettiklerinde tehlike teşkil etmeyen,yangın tehlikesi yaratacak kadar gücü olmayan, ancak doğrudan veya yansıyan ışıklarına bakılmasında tedbir gerektiren lazerlerdir. İki alt sınıfa ayrılır:
 - 3a **Sınıfı:** Işığa büyüteç, mikroskop gibi optik sistemlerle korumasız gözle bakılabilen lazerler.
 - 3b **Sınıfı:** Işığa gözlüksüz bakılmaması gereken lazerler.
4. **Sınıf:** Yangın tehlikesi oluşturan, cilt ve gözler için tehlike teşkil eden lazerler. Bu lazerlerin yansıyan veya genişleyerek saçılan ışıkları dahi gözler

için tehlikelidir. Emniyet tedbirlerinin alınması gereklidir. Tedavi amaçlı kullanılan lazerlerin çoğu bu kategoriye girmektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırmaya Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine başvuran, aft ağrısı şikayeti olan, yaşları 18 ile 58 arasında değişen toplam 40 birey (16 kadın/24 erkek) dahil edilmiştir. Hastalar 3 gün veya daha kısa sürede bir çift minör RAS'a sahip olmaları gerekir. Araştırmaya katılan tüm hastalardan klinik muayene ve tedavi için izin istenmiş, çalışmanın nedeni ile birlikte gerekli tüm bilgiler detaylı olarak anlatılmış ve hastaların yazılı onamları alınmıştır (*Bkz EK 1. Hasta aydınlatılmış bilgi ve onam formu*). RAS'a yatkın oldukları bilinen bir sistemik hastalığı (örn., Behçet hastalığı) ya da herhangi bir herpetik lezyon varlığı, travmatik ülser, topikal veya sistemik ilaçlara bağlı ülserler veya RAS için sistemik veya lokal tedavi alan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar, tedavi planı, olası rahatsızlıklar ve tedavinin potansiyel riskleri hakkında sözlü olarak bilgilendirilmiştir. Araştırmamız için Yakın Doğu Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Etik Kurulu tarafından onay verilmiştir (*Bkz EK 2. Etik kurul onay belgesi no: YDÜ-2015-28-149*).

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. Hastaların sistemik olarak sağlıklı olması.
2. Aftların ağzın en az 2 farklı bölgesinde bulunması.
3. Aft çıkmasından sonra 72 saat geçmemiş olması.
4. RAS için sistemik veya lokal tedavi almamış olması.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

1. Hastalarda sistemik bir hastalık olması.
2. Aftın çıkmasından sonra 72 saatten fazla geçmiş olması.
3. Aftların ağzın ayrı bölgesinde bulunması.
4. RAS için sistemik veya lokal tedavi alanlar.
5. Düzenli olarak ilaç kullananlar.

6. Son dört hafta içerisinde herhangi bir nedenle antibiyotik kullananlar.
7. Hamile veya emziren kadın hastalar.
8. Çalışma devam ederken dental tedavi yaptıracak olan hastalar.

3.1.Çalışma Grupları:

Bölünmüş ağız (split-mouth) dizaynına sahip randomize kontrollü klinik çalışmada 2 deney grubu bulunmaktadır:

Grup 1: Plasebo lazer uygulanan grup.

Grup 2: Er,Cr:YSGG lazer (20 Hz, %0 su, %10 hava) ile 0.25 W uygulanan grup.

3.2.Parametrelerin Değerlendirilmesi:

Bölünmüş split mouth olarak planlanan bu çalışmada aftlar ağzın iki farklı bölgesinden seçilecek ve hastadan tek tek aftları ile ilgili ağrı değerlendirmesi yapılması istenecektir. Ağrı seviyesi 'Visual Analog Skoru' ile kontrol edilip, kaydedilecektir. Bu ağrı kaydetme işlemi tedaviden hemen önce, tedaviden hemen sonra ve 1, 3, 7 ve 10 günlerde tekrarlanıp kayıtlar alınacaktır. İyileşme ise bu dönemlerde görsel olarak izlenecektir. Hastaya ağrısını kaydedebilmesi için kağıt üzerine cetvel ile çizilmiş 10 cm lik bir skala ile verilecektir. Hasta bu skalada ağrının denk geldiği noktayı işaretleyecek ve bu daha sonra cetvel ile ölçülerek sayısal olarak ifade edilecektir. Bu skalada 0- ile gösterilen bölge hiç ağrı olmadığını, 10- ile gösterilen bölge ise şiddetli ağrı olduğunu göstermektedir. Hastalara topikal veya sistemik ilaçlar almaması söylendi. Aftların iyileşmesi ise *Healing of RAS (HRAS)* skorları ile uzman hekim tarafından bölgenin epitelizasyonu kriter alınarak değerlendirildi. Bu kriterler:

1. Derece: Tam olarak iyileşme.
2. Derece: Orta derecede iyileşme (İyileşme ve epitelizasyonun lezyonun %50'sinden fazla gerçekleşmesi).

3. Derece: Hafif iyileşme (İyileşme ve epitelizasyonun lezyonun %50'sinden az gerçekleşmesi).
4. Derece: İyileşme yok olarak değerlendirilir.

3.3.Lazer Uygulaması:

Çalışmamızda 2780 nm dalga boyunda, 0.1-8.0 W arasında güç üretebilen, atım frekansı 10 ile 50 Hz arası ayarlanabilen, 4.sınıf lazer grubu olan, Biolase (Irvine, CA, USA) firmasının Waterlase MD isimli, Er,Cr:YSGG lazer cihazı kullanıldı. Er,Cr:YSGG lazer, MG6 (çap 600 µm, uzunluk 6 mm) safir uç ile, non-kontakt olarak lezyondan 2 mm uzaklıkta, 20 atım/sn frekansla, %0 su ve %10 hava, sert doku modunda ayarlarıyla Grup 2 için 0.25 W (4.4 J/cm²) RAS lezyonları için 20 sn kullanıldı. Plasebo lazer grubunda ise aynı lazer emisyon olmadan kullanıldı. Hasta ve hekim tedavi sırasında koruyucu gözlük taktı.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arası ortalama değerleri ve standart sapmaları SPSS programı kullanılarak hesaplandı. Tüm gruplar için VAS skorlarının ortalama değerleri hesaplandı. Grupların dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile bakılıp; normal dağılım gösteren gruplar varlığında parametrik; normal dağılım göstermeyen gruplar varlığında non-parametrik testler kullanıldı. Gruplardaki zaman içindeki değişimleri değerlendirmek için, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arası farkın olduğu durumda, farkın hangi gruptan kaynaklı olduğunu tespit etmek için Tukey post hoc testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplarda t testi belli periyotlarda grupların karşılaştırılması için kullanıldı (p<0.05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi).

4.BULGULAR

Çalışmamız, yaşları 18 ile 58 arasında değişen toplam 40 hasta (16 kadın/24 erkek) (80 minör RAS) ile tamamlanmıştır. Hiçbir komplikasyon veya yan etki gözlenmemiştir. Demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilen hastaların yaş ortalaması 26 ± 9.2 yıl olarak kaydedilmiştir. Hastalara ait anket verilerinin dağılımı Tablo 4.1’de ayrıntılı şekilde gösterilmiştir.

4.1.Anket Verilerinin Dağılımı

Hastalara ait anket verilerinin dağılımı Tablo 4.1’de ayrıntılı şekilde gösterilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların %40’ı kadın, %60’ı erkektir. Hastaların %90’ının 18-32, %7.5’inin 33-47, %2.5’inin 48-58 yaş grubunda olduğu görülmüştür.

4.2.İki Grubun Verilerinin Dağılımı

Er, Cr: YSGG lazer ışınlamasından önce ve sonra ortalama VAS ve HRAS skorları sırasıyla Tablo 4.2 ve 4.3’te gösterilmektedir. Plasebo ve lazer gruplarının preoperatif ve postoperatif VAS skorları karşılaştırıldığında lazer radyasyonunun tedaviden hemen sonrasında ağrının azalması üzerine etkinliği anlamlı bulunmuştur ve bu etki çalışma boyunca devam ettiği gözlemlenmiştir ($p < 0.01$, Tablo 4.2). Plasebo grubunda, uygulama öncesi, uygulamadan hemen sonra 1 ve 3. günlerde VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, tedaviden hemen sonra 1. ve 3. günlerde VAS skorlarındaki azalış istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmıştır ($p < 0.01$, Tablo 4.2). Birinci günden itibaren test grubunda lazerin önemli ölçüde iyileşme gösterdiği ve bu etkinin çalışma boyunca sürdüğü gözlemlenmiştir. ($p < 0.01$, Tablo 4.3). HRAS skorları kontrol grubunda 3., 7. ve 10. günlerde

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$, Tablo 4.2). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, 10. gün hariç tüm kontrol günlerinde VAS ve HRAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. ($P < 0.01$, Tablo 4.3).

Tablo 4.1. Hastalara Ait Anket Verilerinin Dağılımı

		<i>Toplam</i>	
<i>Tanım</i>		<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Hasta Sayısı</i>		40	100
<i>Cinsiyet</i>	<i>Kadın</i>	16	40
	<i>Erkek</i>	24	60
<i>Yaş ortalaması</i>	26±9.2		
<i>Yaş Grubu</i>	18-32	36	90
	33-47	3	7.5
	48-58	1	2.5

Tablo 4.2. 10 Günden sonra iki grup için Ortalama VAS Skorları ve Standart Sapma

	<i>Tedaviden Önce</i>	<i>Tedaviden Hemen Sonra</i>	<i>1 Gün</i>	<i>3 Gün</i>	<i>7 Gün</i>	<i>10 Gün</i>
<i>Lazer</i>	8.3 ± 2,1 ^a	0.2 ± 0.5 ^{b,*}	0.8 ± 0.6 ^{b,*}	0.4 ± 0.2 ^{b,*}	0.1 ± 0.3 ^{b,*}	0.0 ± 0 ^b
<i>Plasebo</i>	8.1 ± 2.4 ^a	7.8 ± 2.1 ^{a,*}	7.4 ± 1.8 ^{a,*}	4.7 ± 1.6 ^{b,*}	1.1 ± 0.8 ^{c,*}	0.0 ± 0 ^d

Farklı harfler, grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel farklılıkları göstermektedir, (p <0.05) tekrarlanan ANOVA.

*Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, tedaviden hemen sonra, 1, 3 ve 7 günlerde VAS skorlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir; P <0.05, eşleştirilmiş t testi. VAS, Visual Analog Skoru.

Tablo 4.3. Her İki Grupta 10 Gün Aşan Ortalama HRAS Skoru ve Standart Sapma

	<i>Tedaviden Önce</i>	<i>1 Gün</i>	<i>3 Gün</i>	<i>7 Gün</i>	<i>10 Gün</i>
<i>Lazer</i>	4 ± 0 ^a	3.1 ± 0.4 ^{b,*}	1.2 ± 1.4 ^{c,*}	1 ± 0 ^{d,*}	1 ± 0 ^d
<i>Plasebo</i>	4 ± 0 ^a	4 ± 0 ^{a,*}	3.2 ± 1.6 ^{b,*}	1.6 ± 1.2 ^{c,*}	1 ± 0 ^d

Farklı harfler, grup içi karşılaştırmalarda istatistiksel farklılıkları göstermektedir, (p <0.05) tekrarlanan ANOVA.

*Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında ise, tedaviden hemen sonra, 1, 3 ve 7 günlerde HRAS skorlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir; P <0.05, eşleştirilmiş t testi. HRAS, rekürrent aftöz stomatitin iyileşmesi.

5. TARTIŞMA

Rekürrent aftöz stomatitler toplumda oldukça sık izlenmektedir. RAS sağlıklı bireylerde görülmekte birlikte immunsupresif kişilerde daha ağır bir klinik tablosu vardır. RAS etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, ideal tedavi prosedürü de henüz belirlenememiştir. Birkaç lokal ve sistemik faktör RAS oluşmasına neden olmaktadır. Lokal travma, immün yetmezlik, genetik, alerjik ajanlar, beslenme eksikliği ve enfeksiyon ajanları en önemli faktörler arasında sayılmaktadır (Barrons *et al.*, 2001; Akintoye *et al.*, 2005). RAS için çok sayıda tedavi önerilmiştir. Tedavi ağrısı gidermeye RAS'ın belirtilerinin tekrarlamalarının ve sayısının azaltılmasına odaklanmıştır. Tedavi seçenekleri topikal kortikosteroidler, antibiyotikler, lokal analjezikler ve lazer tedavisi olarak sıralanabilmektedir (Tezel *et al.*, 2009). RAS'ın tedavisi için önerilen tüm sistemik ilaçlar, anti-inflamatuvar bir bileşene sahiptir. Bu ilaçların hepsinin önemli yan etkileri olabileceği için bunların kullanımı hastanın hastalık aktivitesiyle bağlantılı olarak düşünülmelidir (Orbak *et al.*, 2003; Belenguer-Guallar *et al.*, 2014; Jenerowicz *et al.*, 2012; Vucicevic Boras ve Savage *et al.*, 2007; Porter ve Scully, 2007).

Birçok randomize klinik çalışmada topikal veya sistemik kortikosteroidler hidrokortizon, triamsinolon asetonid ve klobetazol gibi ilaçların aftöz stomatit tedavisinde kullanımı değerlendirilmiştir (Martins *et al.*, 2009; Femiano *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2012; Femiano *et al.*, 2003). RAS tedavisinde bazı topikal ilaçların (kortikosteroid % 0.1 triamsinolon asetonid gibi), oldukça yaygın kullanıldığı ve kızarıklık ve eksüdasyonların derecesini azaltarak, ağrı hissinin giderilmesinde de etkili oldukları saptanmıştır (Maheswari ve Shanmugasundaram, 2012).

Bir diğer topikal ilaç ise topikal hyaluronik asittir. Plasebo gurubu ile karşılaştırıldığında ağrıda hemen azalma tespit edilmiştir. Hyaluronik asitin

ağrılı uyaranlara karşı bariyer görevi yaptığı saptanmıştır (Nolan *et al.*, 2006; Porter *et al.*, 2007).

Yapılan bir çalışmada minör RAS tedavisinde penisilin G haplarının topikal olarak kullanımını hem ağrı hemde iyileşme süresini azalttığı gösterilmiştir (Kerr *et al.*, 2003). Bu tedavinin herhangi bir yan etksi çalışmalarda rapor edilmemiştir. Topikal tedavi RAS'lı hastalarının tedavisinde etkilidir; ancak tedavi tek başına yeni lezyonların oluşumunu azaltmaz ve majör RAS tedavisi için yeterli olmayabilir (Akintoye ve Greenberg, 2014). Topikal olarak verilen % 5 *Amlexanox* RAS bulunan bireylerde olumlu sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, hastadan alınan kan ve idrar örnekleri çeşitli biyokimyasal parametreler ile değerlendirildiği zaman ilacın herhangi bir yan etkisi bulunmamıştır (Maheswari ve Shanmugasundaram, 2012). Gül Soylu Özler (2014) tarafından yapılan çalışmada gümüş nitrat koterizasyonunun aftöz ülserasyonların iyileşme süresini ve ağrıyı azaltmasındaki etkinliğini değerlendirmiştir. Tedaviden sonra iyileşme açısından plasebo ve tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Topikal steroidler ağrıyı ve ülser sıklığını azaltır, ancak ağrı üzerindeki etkisi birkaç gün sonra başlar ve alerjik reaksiyonlar, acı tatlar, dişlerde renk değişikliği ve kandidiyazis gibi yan etkilere sahiptir (Rodríguez *et al.*, 2007; Barrons, 2001; Kerr *et al.*, 2003; Natah *et al.*, 2004).

Analjezik ajanlar lokal RAS lezyonlarının tedavisinde ağrıyı azaltılır fakat kısa süre rahatlama sağladığı için bir çok kez tekrarlanmalıdır. Kimyasal koterizasyon da aftöz ülserlerin ağrılarını azaltmak için bir tedavi seçeneğidir (Alidaee *et al.*, 2005).

Koterizasyon lezyonun derinliğini arttırır ve sinir uçlarını yıkıma uğratarak ağrıyı azaltır. Bununla beraber RAS tedavisinde kimyasal koterizasyonu ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada debacterol kimyasal koterizasyon olarak kullanılmış ve etkisi

kenalog ile karşılaştırılmıştır (Rhodus ve Bereuter, 1998). *Debacterol* sulu bir çözelti içinde sülfürik asit ve sülfonatlı fenolik karışımıdır. *Debacterol* grubundaki hastalarda 3 günde ağrının azaldığı görülmüştür. Ancak her iki grupta ülser büyüklüğünde herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Altıcı günden itibaren debacterol grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ülserlerin % 80 iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Topikal olarak kullanılan ilaçların başka bir dezavantajı de ağızdaki ortamdan etkilenerek kolaylıkla hedef alandan uzaklaşmasıdır. Dolayısıyla özel ilaç taşıyıcı sistemler ile bu durumun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Sonuç olarak topikal ajanların etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sistemik tedavi uygulanacağı zaman ilaçların olası yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Sık ve şiddetli bulgular ile seyreden RAS olgularında prednizon gibi sistemik kortikosteroidler etkili olabilir. Majör RAS tedavisi için kolşisin önerilmektedir ve gut arteriti tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır (Tasher, *et. al.*, 2008). Kolşisin Antienflamatuar aktiviteyi ve hücre-aracılı yanıt inhibe ettiğinden dolayı birkaç dermatolojik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak kolşisinin RAS üzerindeki etkisini değerlendirmek için araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Düşük doz kolşisinin düşük doz (0,6-1,2 mg / gün) aftöz lezyonların sayısını ve süresini azalttığını gösterilmiştir.

Bu yüzden genellikle uzun süreli tedavi tavsiye edilmektedir. Majör aft tedavisinde kullanılan talidomid dikkatli bir şekilde incelenmiştir, teratojeniktir ve hamile bayanlarda kullanımı uygun değildir (Shetty, 2005; Jacobson *et al.*, 2001). Mide bulantısı, kilo alımı ve çeşitli fonksiyonel rahatsızlıklara neden olmaktadır (Akintoye ve Greenberg, 2014). Ancak sistemik olarak kullanılan ilaçların kandidiyazis, alerjik reaksiyonlar, acı tat ve dişlerde renklenme gibi yan etkilere sahip olduğu unutulmamalıdır

(Barrons, 2001; Kerr, A.R., *et al.*, 2003; Natah, *et al.*, 2004). Adalimumab bir monoklonal antikordur. TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın aktivitesinin inhibisyonuna neden olmaktadır (Sánchez-Cano *et al.*, 2009). Daha az yan etkilere sahip olduğu için RAS tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda RAS klinik bulgularının ve semptomlarının iyileştiği gözlemlenmiştir (Ueda, *et al.*, 2015; Tanida, *et al.*, 2015; Perra, *et al.*, 2012; Vujevich ve Zirwas, 2005). Ancak Adalimumabın sebep olduğu yan etkiler arasında enfeksiyonlar (viral, üst ve alt solunum yolu), baş ağrısı, baş dönmesi, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, tüberküloz reaktivasyonu ve lenfoma riski yer almaktadır (Georgakopoulou, *et al.*, 2013). *Prednisone* ve *montelukast*'in kullanımı lezyonların tekrarlamasında bir katkı sağlamamasına rağmen, lezyon süresini ve şiddetini azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir (Femiano *et al.*, 2010).

Robinson ve Guitart (2003), Hasan *et al.* (2013) ve Gonzalez-Lopez *et al.* (2013) yaptıkları çalışmalarda RAS tedavisinde TNF inhibitörü olan *Etanercept* kullanımını araştırmışlardır. Haftada iki kez 25 mg'lık dozda subkütan olarak uygulanmaktadır (Altenburg ve Zouboulis, 2008). Ancak enjeksiyon yerinde alerjik reaksiyonlar, sistemik lupus eritematosus, kalp yetmezliği, lenfoma riski ve tüberküloz reaktivasyonu gibi yan etkiler görülebilmektedir (Georgakopoulou, *et al.*, 2013).

Infliximab RAS'ın tedavisinde kullanılan monoklonal bir antikordur. Bu ilaç 2-6 haftada intravenöz yolla 3-5 mg/kg dozunda verilir. İnfliksımab RAS'ın tedavisi üzerindeki etkisi ile ilgili çeşitli raporlar yayınlanmıştır (Ryu, *et al.*, 2014; Travis, *et al.*, 2001; Bañeros-Rojas, *et al.*, 2015). Infliximab, hastaların konvansiyonel tedavilere yanıt vermemesi nedeniyle kullanılmıştır. Ancak Infliximab kullanımı ile aşırı duyarlılık enfeksiyonları, infüzyon reaksiyonu, serum hastalığı, hepatit B reaktivasyonu, mide bulantısı, baş dönmesi, karın ağrısı, ürtiker, döküntü, kuru deri, yüksek

transaminazlar ve lenfoma yan etkileri görülmektedir (Georgakopoulou, *et al.*, 2013).

Düşük dozda INF- α ile tedavi, hücrelerin periferik lenf nodlarına infiltrasyonunu ve gecikmiş aşırı duyarlılığı düzenler. Birkaç çalışmada aftöz lezyonlarda üzerine topikal, oral ve subkütan Recombinant INF- α kullanımının etkisi araştırmışlardır (Hamuryudan, *et al.*, 1990; Hutchinson, *et al.*, 1990; Kılıç, *et al.*, 2009; Alpsoy, *et al.*, 2002; Karagiannidis ve Zouboulis, 2015; Kötter, *et al.*, 2015). Alpsoy ve diğerleri (2002), Hutchinson ve diğerleri (1990), yan etkileri olmaksızın lezyonların sayısında belirgin bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak, RAS tedavisinde INF- α kullanımından sonra lezyonların iyileşmediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Karagiannidis ve diğerleri (2015) lezyonların tekrarlanması bildirirken, Kötter I ve diğerleri (2004) oral lezyonlarda sadece % 36'unda iyileşme göstermişlerdir. Kiliç ve diğerleri (2009) INF- α kullanımından sonra ülserler üzerinde herhangi olumlu etki bulamamışlardır. RAS tedavisinde INF- α kullanımı ile birlikte grip benzeri semptomlar, lökopeni ve alopesi gibi yan etkiler görülmüştür (Zouboulis ve Orfanos, 1998). Konservatif-farmakolojik tedaviler RAS tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olmasına rağmen, tedavinin kesilmesinden sonra lezyonların tekrarlanması yaygındır. RAS'ın konvansiyonel tedavisine olumlu yanıt göstermeyen hastalarda, ilaçlara alternatif olabilecek yeni bir tedavi yöntemi geliştirilmelidir (Pavlić, *et al.*, 2015).

Lazerler diş hekimliğinde kullanmaya başladığından beri, araştırmacılar dokulara zarar vermemek üzere uygun tip ve lazeri enerjisinin dozajını (dalga boyu, enerji yoğunluğu, sürekli veya darbeli modda, maruz kalma süresi ve nokta boyutu) belirlemeye çalışmışlardır (White, J.M., *et al.*, 1991). Lazerler, ablasyon veya buharlaşma, hemostaz, sterilizasyon ve minimal ağrı gibi avantajları nedeniyle geleneksel diş

tedavisi için alternatif bir tedavi olarak sunulmuştur. Çeşitli lazerler Neodimiyum katkı: itriyum, alüminyum ve granat (Nd:YAG), karbon dioksit (CO₂) ve Galyum-alüminyum- arsenide (GaAlAs) diyot lazeri farklı mukozal lezyonların tedavisinde kullanılmıştır (Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2015, Cengiz ve Yılmaz, 2016, Yılmaz, *et. al.*, 2011, Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2011, Yılmaz ve Bayindir, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2010). Bununla birlikte, literatüre bakıldığında, CO₂ , NdYAG ve diyot lazer terapisi ve düşük seviyeli lazer terapisinin (LLLT) RAS'da kullanımının klinik sonuçları ile ilgili sınırlı veri olduğu gösterilmektedir (Pavlić, *et. al.*, 2015, Najeeb, *et. al.*, 2016, Vale, *et. al.*, 2015). Lazerler, RAS'nin tedavisinde gelecek vadeden teknik uygulamalardan biridir. Nd:YAG, CO₂, GaAlAs, Er:YAG, lazerler bu amaçla kullanılmışlardır ve birçok farklı çalışmada RAS tedavisindeki etkinlikleri konvansiyonel yöntemlerle kıyaslanmıştır ve lazerler uygulama kolaylıkları, çoğu zaman tekrarlayan uygulamalar gerektirmemeleri ve uzun dönem etkili olmaları sebebiyle daha başarılı bulunmuştur (Najeeb, *et. al.*, 2016).

Sattayut ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CO₂ lazer 2W devamlı modda 5 saniye aft lezyonlarına uygulandığı zaman 3. günden itibaren ağrıda azalma olduğunu göstermişlerdir (Sattayut *et al.*, 2013). Ancak CO₂ lazerlerin minör aft lezyonlarına etkisini ölçen diğer çalışmalarda tedaviden hemen sonra ağrıyı azaldığını göstermişlerdir (Prasad *et al.*, 2013; Zand *et al.*, 2012; Zand *et al.*, 2009).

Colvard ve Kuo 18 hastada 25 miRAS lezyonu tedavi etmek için CO₂ lazer terapisi kullanmışlardır. (1:200,000 2% isocaine ile 1:20,000 neo-cobefrin) lazer ışınlama öncesinde lokal anestezi uygulanmıştır. Her lezyon için non-kontakt olarak lezyondan 2 mm uzaklıkta 4W ayarlarında 10 sn ışınlama yapılmıştır. CO₂ Lazer uygulanan hastalarda ağrı ve inflamasyonda azalma olduğu ve yara iyileşmesinin normal olduğu

gözlemlenmiştir (Colvard ve Kuo 1991). Ancak bu çalışmanın dezavantajı lazerin yararlı etkilerini karşılaştırmak için kontrol grubu olmamasıdır. Elad ve arkadaşları tarafından yapılan iki olgu sunumunda, graft versus host hastalığı (GVHD) ve RAS lezyonlarında 1 W ayarında CO₂ lazer uygulamasının, ağrı azalmasında yararlı olduğunu göstermişlerdir. Lazer uygulamasından sonra çevre dokularda herhangi bir yan etki (koagülasyon, buharlaşma veya eritem) görülmemiştir (Elad *et al.*, 2003). Başka bir çalışmada 50 yaşında bir kadın hastada strese bağlı RAS lezyonların tedavisinde 5 saniye süreyle 1-1.5 W sürekli modda CO₂ lazeri kullanıldığı zaman, tedaviden hemen sonra ağrının azaldığı gözlemlenmiştir (Buller *et al.*, 2004). Yapılan tüm çalışmalarda RAS tedavisi için 1W veya daha fazla güç kullanılmıştır. Buna rağmen Shesha Prasad ve diğerleri (2013) 0.7W gücüyle aynı sonuçları elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yazarlar CO₂ lazerinin ağrıyı azaltma veya yok etme kabiliyeti nedeniyle küçük RAS tedavisinde alternatif bir yöntem olarak dahil edilmesi gerektiğine karar vermişlerdir. CO₂ lazerler tarafından üretilen ısının mukozaya termal hasar vermesini önlemek için ışınlama öncesi lezyonlara yüksek su içeren bir jel uygulanmıştır. Nemli mukoza ve yüksek su içeriği jel lazer uygulamasına bağlı oluşan sıcaklık artışını kontrol etmektedir. Böylece hastaya daha fazla konfor sağlamaktadır.

Nd:YAG lazerleri ise, diş hekimliğinde özellikle endodonti, periodontoloji ve koruyucu diş hekimliğinde geniş bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Nd:YAG lazerler mükemmel bir yumuşak doku ablasyon yeteneği ve yeterli bir hemostatik etki göstermektedirler (Pick ve Colvard, 1993, Dilsiz ve Sevinc, 2015, Moriyama, *et al.*, 2004). Rutin diş tedavilerinde ağrı kontrolü hastanın fiziksel ve zihinsel rahatını korumak için oldukça önemlidir. Oral cerrahi prosedürlerinde lazerin doku ablasyonu sonrası ağrıyı azalttığı öne sürülmüştür. (Ozcelik, *et al.*, 2008;

Kara, *et al.*, 2008, Sobouti, *et. al.*, 2015). Tezel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada RAS tedavisinde Nd: YAG lazeri kullanıldığı zaman tedaviden sonra ağrı ve fonksiyonel komplikasyonları azalttığı, iyileşmenin daha hızlı olduğunu göstermişlerdir (Tezel *et. al.*, 2009). Benzer sonuçlar da Convissar ve Massoumi-Sourey (1992) tarafından da bulunmuştur.

İn vitro koşullarda fibroblast kültürlerinde 5 J/cm² helyum neon düşük yoğunluklu lazer uygulandığı zaman hücrel aktiviteyi artırarak iyileşmeyi hızlandırdığı tespit edilmiştir. Daha yüksek dozlar ise (10-16 J / cm²) hücrel proliferasyon maddelerini azaltmaktadır (Hawkins, *et. al.*, 2006). Başka bir çalışmada miyoblast kültürlerini 820 nm düşük yoğunluklu lazer 19 J/cm² ayarlarında uygulandığında prostaglandin E2 üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (Sattayut *et al.*, 1999).

Aggarwal H ve arkadaşları (2014) yaptıkları çalışmada 30 aft hastasına (18 erkek ve 12 kadın) AMD diyot lazer uygulamışlardır. Ağrı değerlendirmek için VAS parametresi kullanılmıştır. Bununla birlikte, lezyonların boyutları lazer uygulaması sonrası, birinci gün, ikinci gün ve üçüncü günde değerlendirilmiştir. Lazer uygulamasından hemen sonra 28 hastada ağrının azaldığı kaydedilmiştir.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lazer grubu lezyon boyutunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise lazer uygulamasından hemen sonra, 1., 3. ve 7. günlerde ağrının azaldığı görülmüştür. Lazer tedavisinin önemli iyileşme etkisi 1. günde görülmüştür. Bu bulgular Khademi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada elde etikleri sonuçlara benzemektedir (Khademi *et al.*, 2009). De souza ve arkadaşları tarafından yürütülen başka bir çalışmada aftöz ülserlerin düşük seviyeli lazer uygulamasından sonra dört günde iyileştiğini gözlemlenmiştir. Ayrıca, ağrının ilk lazer uygulamasından sonra azaldığını görülmüştür. (De souza *et al.*, 2010). Başka bir çalışmada,

Albrektson ve arkadaşları (2014) RAS'lı hastalara GaAlAs lazeri (809 nm, 60mW,1800Hz) kullanmışlardır. Lazer 80 saniye süreyle ve 6.3 J/cm²'lik ayarında üç kez uygulanmıştır. Hastaların ağrılarını VAS ile değerlendirmeleri istenmiştir. Lazer grubunda birinci ve ikinci günlerde ağrının azaldığı görülmüştür. Aggarwal ve arkadaşları (2014) yaptıkları çalışmada, diode lazerin ağrının azalması, lezyon boyutu ve iyileşme süresi üzerine etkinliği değerlendirmişlerdir. Tedaviden sonra ağrı ve fonksiyonel komplikasyonları azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir. Klinik ve laboratuvar verilere göre LLLT kullanılmasının yara iyileşmesini hızlandırdığı, ağrı ve iltihabı azalttığı gösterilmiştir (Vale, *et. al.*, 2015).

Çalışmamızda test grubunda Er,Cr:YSGG lazer uygulamasından hemen sonra ağrıda belirgin bir azalma gözlemlenmiştir. Ağrı tamamen azalması ise 3. günden itibaren görülmeye başlanmıştır. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada lazer uygulaması sonrasında RAS'ın daha hızlı iyileştiği görülmüştür. Prosedür noninvaziv ve lokal anestezi kullanmadan yapıldı, bununla birlikte mukozada ve çevre dokularda herhangi bir olumsuz etki ile karşılaşılmamıştır.

Yılmaz ve diğerleri (2015) 30 hastada proteze bağlı mukozal ülserasyonların tedavisinde Er,Cr:YSGG lazer kullanmışlardır. Yumuşak doku hasarı gibi herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Lazer grubunda uygulamadan hemen sonrası ağrıda belirgin bir azalma kaydedilmiştir. Er,Cr:YSGG lazer ışınlama tedavisi sonrası 1. Günde belirgin bir iyileşmenin sağlandığını göstermiştir. Lazerler suyu mükemmel absorbe edebilme özellikleri ve çevre dokulara minimal zarar vererek biyolojik dokular tarafından etkili bir şekilde emildikleri için alternatif bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir.

Lazerler özellikle tekrarlayan aftöz stomatit tedavisinde başarılıdır çünkü RAS ağrılı, nispeten uzun iyileşme süresine sahip ve konvansiyonel

yöntemlerle tamamen tedavi edilmeyen bir lezyondur. Bununla birlikte, literatüre bakıldığı zaman RAS tedavisi için Er,Cr:YSGG lazer kullanımının etkinliğinin değerlendirildiği hiçbir yayına rastlanmamıştır. Günümüzde, Er,Cr:YSGG lazerleri endodonti, periodontoloji, koruyucu diş hekimliği ve ağız cerrahisi gibi çok çeşitli diş hekimliği uygulamaları için kullanılmaktadır (Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2015, Cengiz ve Yılmaz, 2016, Yılmaz, *et. al.*, 2011a, Kurtulmuş-Yılmaz, *et. al.*, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2011b, Yılmaz ve Bayindir, 2014, Yılmaz, *et. al.*, 2010). Er, Cr:YSGG lazer dokudaki atomize su damlacıkları ile etkileşimi sonucu mükemmel bir yumuşak doku ablasyon etkisi gösterirler, böylece sert ve yumuşak dokularda daha hassas bir kesim sağlamaktadır. Dokuda mevcut olan suyun yanında Er, Cr: YSGG lazer ablasyon için eksojen su kullanır. Bu nedenle bu çalışmada Er, Cr: YSGG lazerle ablasyon etkisini önlemek için su kullanılmamıştır. Yüksek su absorpsiyonu hücrelerde yüksek basınç oluşturmakta, hızlı buharlaşma ve mikro patlamalara neden olmaktadır. Ayrıca, yakın kızılötesi (810-1064 nm) ve Nd: YAG lazer ile karşılaştırıldığında, Er,Cr:YSGG lazer (orta kızılötesi: 2780 nm) buharlaşma yoluyla ısı kaybederek derin ve lateral dokulara daha az ısı iletmesi avantajına sahiptir. Böylece, Er,Cr:YSGG lazerin penetrasyon ve termogenez özelliği nedeniyle lezyon yüzeyinde ince bir pıhtılaşma tabakası oluşturmaktadır. Bu pıhtılaşma tabakası altındaki dokular desensitize olabilir. Bununla birlikte, bu pıhtılaşma tabakasının değerlendirmek ve desensitize olma mekanizmasını detaylı bir şekilde anlayabilmek için histolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, erbium lazerler ışınlama sırasında reaktif oksijen üretirler ve sterilizasyon sağlarlar. Dokuda fibroblastların, kollajenin ve hücre dışı matrixin oluşumunu uyarmaktadırlar. Buna ek olarak, erbium ailesindeki lazerler, fibroblastları, kollajeni ve hücre dışı matris oluşumunu uyaran sterilizasyon etkileri

bulunan ışınlanmış dokuda reaktif oksijen türünü üretebilmektedir (Ishikawa *et al.*, 2004; Azzeh, 2007).

Er,Cr:YSGG lazerlerin yüksek bakterisidal özellikler de önemlidir; çünkü bakteriler kimyasal mediatörleri sayesinde ve enfeksiyon sonucunda yaralanan dokuda ağrı eşiğini düşürme yeteneğine sahiptirler. Er,Cr:YSGG lazerin ağrı azalmasında başka bir mekanizması ise, sinirsel reseptör TRPV1 üzerindeki etkisidir. Bu reseptörün ısı ile uyarıldığı bilinmektedir. Sinirlerde termal duyarlı TRPs ağrı sensörü olarak görev yaptığı bildirilmiştir. Ryu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada trigeminal nöronlara ve hücre kültürlerine Er,Cr:YSGG lazer etkisini araştırmışlardır. Er,Cr:YSGG lazerin duyu nöronlarda TRPV kanal fonksiyonunu bloke ettiğini göstermişlerdir. Bu nedenle, Er, Cr: YSGG lazer tedavisi TRPV1 inhibisyonu yoluyla analjeziye neden olmaktadır (Ryu *et al.*, 2010). Bizim çalışmamızda ağrının değerlendirilmesi için sıkça kullanıldığından dolayı VAS tercih edilmiştir (Graser GN., 1984; Geckili *et al.*, 2012). Ayrıca VAS hastalar tarafından kolayca ve çeşitli tedavilerin etkilerini ayırt etmede duyarlı bir yöntemdir.

Ancak Test ve kontrol gruplarının sonuçları birbirine yakın olduğuunda VAS değerlendirmede yetersiz olabilir. RAS için etkili bir tedavi bulmayı amaçlayan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu hastalık için uygun bir tedavi bulmak için uzun vadeli, çok merkezli çalışmalar gerekmektedir. Ek olarak, RAS'li bir kişinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebileceğinden dolayı tekrarlamaları engelleyebilecek bir tedavi bulmak için çaba harcamaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasının sınırları dahilinde aşağıdaki sonuçlar ortaya çıkmaktadır:

1. Er,Cr:YSGG lazerin ablasyon eşiği altındaki güç parametrelerinde tek sefer kullanılması RAS tedavisinde ağrının azalmasında plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu etki lazer uygulamasından sonra hemen başlamıştır.
2. RAS tedavisinde konvansiyonel tekniklere bir alternatif olarak Er,Cr:YSGG lazerin ablasyon eşiği altındaki güç parametrelerinde kullanılması, lezyonların iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ek olarak çevre dokuları hasarı oluşturmadan etkinliğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Acar, S., Yetkiner, A.A., Ersin, N., Oncag, O., Aydogdu, S., Arıkan, C. (2012). Oral Findings and Salivary Parameters in Children with Celiac Disease: A Preliminary Study. *Medical Principles and Practice*, 21(2),129-33.
- Aggarwal, H., Singh, M.P., Nahar, P., Mathur, H., Sowmya, G.V. (2014). Efficacy of Low-Level Laser Therapy in Treatment of Recurrent Aphthous Ulcers – A Sham Controlled, Split Mouth Follow Up Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2),218–221.
- Akintoye, S.O. ve Greenberg, M.S. (2014). Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 281–297.
- Albanidou-Farmaki, E., Deligiannidis, A., Markopoulos, A.K., Katsares, V., Farmakis, K., Parapanissiou, E. (2008). HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance?. *International Journal of Immunogenetics*, 35(6),427-32.
- Albrektson, M., Hedström, L., Bergh, H. (2014). Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-level laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 117(5):590-4.
- Alidaee, M.R., Taheri, A., Mansoori, P., Ghodsi, S.Z. (2005). Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 153(3),521-5.
- Alpsoy, E., Durusoy, C., Yilmaz, E., Ozgurel, Y., Ermis, O., Yazar, S. ve diğ erleri. (2002). Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a

randomized placebo-controlled and double-blind study. *Archives of dermatology*, 138(4):467-71.

Altenburg, A. ve Zouboulis, C.C. (2008). Current concepts in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Skin Therapy Letter*, 13(7),1-4.

Atkin, P.A., Xu, X., Thornhill, M.H. (2002). Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Diseases*, 8(3),173-6.

Aviel Y.B., Tatour, S., Baruch, R.G., Brik, R. (2016). Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 45(4),471-4.

Azzeh MM. (2007). Treatment of gingival hyperpigmentation by erbium-doped:yttrium aluminyum and garnet laser for esthetic purposes. *Journal of Periodontology*, 78:177-184.

Baccaglini, L., Atkinson, J.C., Patton, L.L., Glick, M., Ficarra, G., Peterson, D.E. (2007). Management of oral lesions in HIV-positive patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 103(50),1-23.

Bañeros-Rojas, P., Berrozpe-Villabona, C., Peraza-Nieves, J.E., Díaz-Valle, D. (2015). Early treatment with infliximab in bilateral occlusive vasculitis as a presenting manifestation of Behçet' disease. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 90(6):285-88.

Barrons, R.W. (2001). Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 58(1),41-50; quiz 51-3.

- Belenguer-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y., Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Oral Medicine and Pathology*, 6(2),168-74.
- Bensadoun, R.J., Franquin, J.C., Ciais, G., Darcourt, V., Schubert, M.M., Viot, M. ve diğerleri. (1999). Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis. A multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Supportive Care in Cancer*, 7(4):244-52.
- Birek, C. (2000). Herpesvirus-Induced Diseases: Oral Manifestations and Current Treatment Options. *Journal of the California Dental Association*, 28(12),911-21.
- Boeru, FG., Părlătescu, I., Mihai, L., Gheorghe, C., Țovaru, Ș. (2015). Prevalence of oral mucosal lesions in children . Review of literature. *Medical Connections/Conexiuni Medicale*, 10(2), 53-56.
- Boras, V.V., Lukač, J., Brailo, V., Picek,V., Picek, P., Kordic, D. ve diğerleri (2006). Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in patients with recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(4),241-243.
- Boulinguez, S., Reix, S., Bedane, C. Debrock, C., Bouyssou-Gauthier, M.L., Sparsa, A. ve diğerleri. (2000). Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case±control study. *British Association of Dermatologists*, 143(6),1261-5.
- Brader, I. (2012). Influences on the treatment of recurrent aphthous ulcers with the Nd:YAG laser An initial first clinical investigation—Part I. *Lasr*.

- Caputo, B.V., Noro Filho, G.A., Dos Santos, C.C., Okida, Y., Giovani, E.M. (2012). Laser Therapy of Recurrent Aphthous Ulcer in Patient with HIV Infection. *Case Reports in Medicine*, 2012,695642.
- Cebeci, A.R., Gülşahi, A., Kamburoglu, K., Orhan, B.K., Oztaş, B. (2009). Prevalence and distribution of oral mucosal lesions in an adult Turkish population. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 14(6),E272-7.
- Cengiz, E., Yilmaz, H.G. (2016). Efficacy of Erbium, Chromium-doped:Yttrium, Scandium, Gallium, and Garnet Laser Irradiation Combined with Resin-based Tricalcium Silicate and Calcium Hydroxide on Direct Pulp Capping: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, 42(3),351-5.
- Chan, A. ve Ignoffo, R.J. (2005). Survey of topical oral solutions for the treatment of chemo-induced oral mucositis. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 11(4),139-43.
- Chavan, M., Jain, H., Diwan, N., Khedkar, S., Shete, A., Durkar, S. (2012). Recurrent aphthous stomatitis: a review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41: 577–583.
- Cheng, J., Malahias, T., Brar, P., Minaya, M.T., Green, P.H. (2010). The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 44(3),191-4.
- Coluzzi, D.J. (2000). An overview of laser wavelengths used in dentistry. *Dental Clinics of North America*, 44(4), 753-65.
- Coluzzi, D.J. (2004) Lasers in dentistry. *The Journal of the American Dental Association*, 135(6):698, 700, 702

- Coluzzi, D.J. (2008). Fundamentals of lasers in dentistry: basic science, tissue interaction, and instrumentation. *Journal of Laser Dentistry*, 16(spec), 4-10.
- Colvard, M. ve Kuo, P. (1991). "Managing aphthous ulcers: laser treatment applied." *The Journal of the American Dental Association*, 122(6),51-53.
- Compilato, D., Cirillo, N., Termine, N., Kerr, A.R., Paderni, C., Ciavarella, D. (2009). Long-standing oral ulcers: proposal for a new 'S-C-D classification system'. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 38(3),241-53.
- Convissar, R.A. ve Massoumi-Sourey, M. (1992). Recurrent aphthous ulcers: etiology and laser ablation. *General Dentistry*, 40(6),512-5.
- Crespo, M.R.R., del Pozo, P.P., García, R.R. (2005). Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 10(5),376-87.
- Damante, C.A., De Micheli, G., Miyagi, S.P., Feist, I.S., Marques, M.M. (2009). Effect of laser phototherapy on the release of fibroblast growth factors by human gingival fibroblasts. *Lasers in Medical Science*, 24(6),885-91.
- De Moraes, P.C., Teixeira, R.G., Tacchelli, D.P., Bönecker, M., Junqueira, J.L., Oliveira, L.B. (2011). Atypical case of oral lichen planus in a pediatric patient: clinical presentation and management. *Journal of Pediatric Dentistry*, 33(5),445-7.
- De Moraes, P.C., Teixeira, R.G., Tacchelli, D.P., Bönecker, M., Junqueira, J.L., Oliveira, L.B. (2011). Atypical case of oral lichen planus in a pediatric patient: clinical presentation and management. *Pediatric Dentistry*, 33(5),445-7.

- De Souza, T.O., Martins, M.A., Bussadori, S.K., Fernandes, K.P., Tanji, E.Y., Mesquita-Ferrari, R.A. ve diğerleri. (2010). Clinical Evaluation of Low-Level Laser Treatment for Recurring Aphthous Stomatitis. *Photomedicine and Laser Surgery*, 28(2),85-8.
- Dilsiz, A. ve Sevinc, S. (2015). Trauma from instrumentation after non-surgical periodontal treatment with ultrasonic scalers and Nd:YAG laser. *Acta Odontologica Scandinavica*, 73(2),144-9.
- Dodd, M.J., Dibble, S.L., Miaskowski, C., MacPhail, L., Greenspan, D., Paul, S.M. ve diğerleri. (2000). Randomized clinical trial of the effectiveness of 3 commonly used mouthwashes to treat chemotherapy-induced mucositis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(1),39-47.
- Drinnan, A.J. ve Fischman, S.L. (1978). Randomized, double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology*, 7(6),414-7.
- Eduardo, F.P., Mehnert, D.U., Monezi, T.A., Zezell, D.M., Schubert, M.M., Eduardo, C.P. ve diğerleri. (2007). Cultured epithelial cells response to phototherapy with low intensity laser. *Lasers in Surgery and Medicine*, 39(4),365-72.
- Eisen, D. ve Lynch, D.P. (2001). Selecting Topical and Systemic Agents for Recurrent Aphthous Stomatitis. *Cutis*, 68(3),201-6.
- Elad, S., Or, R., Shapira, M.Y., Haviv, A., Galili, D., Garfunkel, A.A., Bitan, M. (2003). Kaufman E. CO2 laser in oral graft-versus-host disease: a pilot study. *Bone Marrow Transplantation*, 32(10),1031-4.

- Embil, J.A., Stephens, R.G., Manuel, F.R. (1975). Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Canadian Medical Association Journal*, 113(7),627-30.
- Eng, H.L. ve Chen, W. (1996). *Oral tuberculosis. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 81(4), 415-420.
- Epstein, J.B. ve Klasser, G.D. (2006). Emerging approaches for prophylaxis and management of oropharyngeal mucositis in cancer therapy. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 11(2),353-73.
- Fahmy, M.S. (1976). Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 4(4):160-4.
- Feller, L., Wood, N.H., Raubenheimer, E.J. (2005). Necrotising Stomatitis in a HIV Seropositive Patient: Report of a Case and a Review of the Literature. *Periodontal Practice Today*, 2(4), 285-291.
- Femiano, F., Buonaiuto, C., Gombos, F., Lanza, A., Cirillo, N. (2010). Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 109, 402-407.
- Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. (2003). Recurrent aphthous stomatitis unresponsive to topical corticosteroids: a study of the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic sulodexide. *International Journal of Dermatology*, 42(5),394-7.
- Field, E.A. ve Allan, R.B. (2003). Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the

gastrointestinal clinic. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18(10),949-62.

Frozanfar, A., Ramezani, M., Rahpeyma, A., Khajehahmadi, S., Arbab, H.R. (2013). The Effects of Low Level Laser Therapy on the Expression of Collagen Type I Gene and Proliferation of Human Gingival Fibroblasts (Hgf3-Pi 53): in vitro Study. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(10),1071-4.

Fuller, T.A., (1997). *Physical considerations of Surgical Lasers*. Clayman, L. ve Kuo, P. *Lasers in maxillofacial surgery and dentistry*. (s. 1-11). New York: Thieme Medical Publishers Incorporation.

Gallo, C., Barros, F., Sugaya, N., Nunes, F., Borra, R. (2012). Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(1),80-5.

Geckili, O., Bektas-Kayhan, K., Eren, P., Bilgin, T., Unur, M. (2012). The efficacy of a topical gel with triester glycerol oxide in denture-related mucosal injuries. *Gerodontology*, 29(2),715-20.

Georgakopoulou, E.A., Andreadis, D., Arvanitidis, E., Loumou, P. (2013). Biologic agents and oral diseases--an update on clinical applications. *Acta Dermatovenereologica Croatica*, 21(1):24-34.

Gibson, J., Neilly, J.B., Wray, A.P., Evans, T.J., MacKenzie, J.R., McKillop, J.H. (2000). ⁹⁹Tcm-HMPAO leucocyte labelling in orofacial granulomatosis and gastrointestinal Crohn's disease in childhood and early adulthood. *Nuclear Medicine Communications*, 21(2),155-8.

Gonzalez-Lopez, M.A., Blanco, R., Garcia-Ibarbia, C., Gonzalez-Vela, C.M., Gonzalez-Gay, M.A. (2013). Etanercept-induced hypertriglyceridemia

during the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 79(3):432-33.

Goodger, N.M., Wang, J., Pogrel, M.A. (2005). Palatal and nasal necrosis resulting from cocaine misuse. *British Dental Journal*, 198(6):333-4.

Graser, G.N. (1984). The efficacy of topical anesthetics in reducing intraoral discomfort. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 58(1),42-6.

Greenberg, M.S. (2005). *Burket's Oral Medicine: Diagnosis & Treatment*, Ontario: BC Decker Inc.

Gupta, P.C., Mehta, F.S., Pindborg, J.J., Aghi, M.B., Bhonsle, R.B., Daftary, D.K. ve diğerleri. (1986). Intervention study for primary prevention of oral cancer among 36 000 Indian tobacco users. *The Lancet*, 1(8492),1235-9.

Harty, S., Fleming, P., Rowland, M., Crushell, E., McDermott, M., Drumm, B. (2005). A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(9),886-91.

Hasan, A., Patel, H., Saleh, H., Youngberg, G., Litchfield, J., Krishnaswamy, G. (2013). Remission of severe aphthous stomatitis of celiac disease with etanercept. *Clinical and Molecular Allergy*, 11:6.

Hawkins, D.H. ve Abrahamse, H. (2006). The role of laser fluence in cell viability, proliferation, and membrane integrity of wounded human skin fibroblasts following helium-neon laser irradiation. *Lasers in Surgery and Medicine*, 38(1),74-83.

Häyrinen-Immonen, R., Sorsa, T., Pettilä, J., Kontinen, Y.T., Teronen, O., Malmström, M. (1994). Effect of tetracyclines on collagenase activity in

- patients with recurrent aphthous ulcers. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 23(6),269-72.
- Healy, C.M., Paterson, M., Joyston-Bechal, S., Williams, D.M., Thornhill, M.H. (1999). The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Diseases*, 5(1),39-43.
- Hietanen, J., Häyrynen-Immonen, R., Al-Samadi, A., Trokovic, N., Koskenpato, K., Konttinen, Y.T. (2012). Recurrent aphthous ulcers--a Toll-like receptor-mediated disease?. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(2),158-64.
- Hille, J.J., Webster-Cyriaque, J., Palefski, J.M., Raab-Traub, N. (2002). Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. *Oral Diseases*, 2,161-8.
- Hohl, D. (2000). Towards a better classification of erythrokeratodermias. *British Journal of Dermatology*, 143(6),1133-7.
- Hutchinson, V.A., Angenend, J.L., Mok, W.L., Cummins, J.M., Richards, A.B. (1990). Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha. *Molecular Biotherapy*, 2(3):160-64.
- Ilyas, S.E., Chen, F.F., Hodgson, T.A., Speight, P.M., Lacey, C.J., (2002). Porter, S.R. Labial tuberculosis: a unique cause of lip swelling complicating HIV infection. *HIV Medicine*, 3(4),283-6.
- Ishikawa I, Aoki A, Takasaki AA. (2004). Potential applications of Erbium: YAG laser in periodontics. *Journal of Periodontal Research*, 39:275-285.
- Jacobson, J.M., Greenspan, J.S., Spritzler, J., Fox, L., Fahey, J.L., Jackson, J.B ve diğ erleri. (2001). Thalidomide in low intermittent doses does not

prevent recurrence of human immunodeficiency virus-associated aphthous ulcers. *The Journal of Infectious Diseases*, 183(2),343–346

Jenerowicz D, Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Polańska A, Osmola-Mańkowska A, Olek-Hrab K.(2012). Enviromental factors and allergic diseases. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 19(3):475-481.

Jurge, S., Kuffer, R., Scully, C., Porter, S.R. (2006). Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases*, 12(1),1-21.

Kaklamani, V.G., Vaiopoulos, G., Kaklamanis, P.G. (1998). Behçet's Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 27(4),197-217.

Kara, C., Demir, T., Orbak, R., Tezel, A. (2008). Effect of Nd: YAG laser irradiation on the treatment of oral malodour associated with chronic periodontitis. *International Dental Journal*, 58(3),151-8.

Karagiannidis, I. ve Zouboulis, C.C. (2015). Systemic Adamantiades-Behcet's disease: [55]adverse effects of an otherwise successful therapy with interferon- α -2a. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 140(2):112-13.

Kerr, A.R., Drexel, C.A., Spielman, A.I. (2003). The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 96(6),685-94.

Khademi, H., Shirani AM., Nikegbal, F. (2009). Evaluation of Low Level Laser Therapy in Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of Dentistry*, 10(2),160-162.

- Kılıç, H., Zeytin, H.E, Korkmaz, C., Mat, C., Gül, A., Coşan, F. ve diğerleri. (2009). Low-dose natural human interferon- α lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 48(11):1388-91.
- Kirova, Y.M., Belembaogo, E., Frikha, H., Haddad, E., Calitchi, E., Levy, E., Piedbois, P., Le Bourgeois, J.P. (1998). Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. *Radiotherapy & Oncology*, 46(1),19-22.
- Kleymann, G. (2005). Agents and strategies in development for improved management of herpes simplex virus infection and disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 14(2),135-61.
- Kovac-Kovacic M. ve Skaleric, U. (2000). The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(7),331-5.
- Kötter, I., Vonthein, R., Zierhut, M., Eckstein, A.K., Ness, T., Günaydin, I., ve diğerleri. (2004). Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: results of an open 4-center trial. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 33(5):311-19.
- Kurach, LM., Stanley, B.J., Gazzola, K.M., Fritz, M.C., Steficek, B.A., Hauptman, J.G. ve diğerleri. (2014). The Effect of Low-Level Laser Therapy on the Healing of Open Wounds in Dogs. *Veterinary Surgery*, 44(8),988-96.
- Kurtulmus-Yilmaz, S., Cengiz, E., Ozan, O., Ramoglu, S., Yilmaz, H.G. (2014). The effect of Er, Cr: YSGG laser application on the micropush-

out bond strength of fiber posts to resin core material. *Photomedicine and Laser Surgery*, 32(10),574-581.

Kurtulmuş-Yilmaz S., Yilmaz, H.G., Tumer, H., Sadettinoglu, K. (2015). Clinical Evaluation of the Er, Cr:YSGG Laser therapy in the treatment of denture-related traumatic ulcerations: a randomized controlled clinical study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 33(4),224-229.

Kuteyi, T. ve Okwundu, C.I. (2012). Topical treatments for HIV-related oral ulcers. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18;1:CD007975.

Leão, J.C., Gomes, V.B., Porter S. (2007). Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner. *Clinics (Sao Paulo)*, 62(6),769-80.

Lee, V. ve Kinghorn, G. (2008). Syphilis: an update. *Clinical Medicine journal*, 8(3),330-3.

Letsinger, J.A., McCarty, M.A., Jorizzo, J.L. (2005). Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52, 500-8.

Letsinger, J.A., McCarty, M.A., Jorizzo, J.L. (2005). Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(3 Pt 1),500-8.

Lewkowicz, N., Lewkowicz, P., Dzitko, K., Kur, B., Tarkowski, M., Kurnatowska, A. ve diğerleri. (2008). Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 37(8),454-61.

- Little, J.W. (2005). Syphilis: An update. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(1),3-9.
- Liu, C., Zhou, Z., Liu, G., Wang, Q., Chen, J., Wang, L. ve diğerleri. (2012). Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulceration. *American Journal of Medicine*, 125(3),292-301.
- Lopes, N.N., Plapler, H., Lalla, R.V., Chavantes, M.C., Yoshimura, E.M., da Silva, M.A. ve diğerleri. (2010). Effects of low-level laser therapy on collagen expression and neutrophil infiltrate in 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters. *Lasers in Surgery and Medicine*, 42(6),546-52.
- Lourenço, S.V., Nacagami Sotto M., Constantino Vilela, M.A., Rodrigues Gonçalves de Carvalho, F., Rivitti, E.A, Menta Simonsen Nico, M. (2006). Lupus erythematosus: clinical and histopathological study of oral manifestations and immunohistochemical profile of epithelial maturation. *Journal of Cutaneous Pathology*, 33(10),657-62.
- Mansour-Ghanaei, F., Asmar, M., Bagherzadeh, A.H., Ekbataninezhad, S. (2005). Helicobacter pylori infection in oral lesions of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Medical Science Monitor*, 11(12),576-9.
- McCann, A.L. ve Bonci, L. (2001). Maintaining women's oral health. *Dental Clinics of North America*, 45(3),571-601.
- Merola, J.F., Prystowsky, S.D., Iversen, C., Gomez-Puerta, J.A., Norton, T., Tsao, P. ve diğerleri. (2013). Association of discoid lupus erythematosus with other clinical manifestations among patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 69(1),19-24.

- Messadi, D.V., Younai, F. (2010). Aphthous ulcers. *Dermatologic Therapy*, 23(3),281-90.
- Mimura, M.A., Hirota, S.K., Sugaya, N.N., Sanches Jr, J.A., Migliari, D.A. (2009). Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo)*, 64(3),193-8.
- Mohammad, R., Halboub, E., Mashlah, A., Abou-Hamed, H. (2012). Levels of salivary IgA in patients with minor recurrent aphthous stomatitis: a matched case–control study. *Clinical Oral Investigations*, 17(3),975-80.
- Moriyama, E.H., Zângaro, R.A., Villaverde, A.B., Lobo, P.D., Munin, E., Watanabe, I.S. ve diğerleri. (2004). Dentin Evaluation after Nd:YAG Laser Irradiation Using Short and Long Pulses. *Journal of Clinical Laser Medicine & Surgery*, 22(1),43-50.
- Najeeb, S., Khurshid, Z., Zohaib, S., Najeeb, B., Qasim, S.B., Zafar, M.S. (2016). Management of recurrent aphthous ulcers using low-level lasers: A systematic review. *Medicina (Kaunas)*, 143;6.
- Natah, S.S., Häyrinen-Immonen, R., Hietanen, J., Malmström, M., Konttinen, Y.T. (2000). Immunolocalization of tumor necrosis factor- α expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 29(1):19-25.
- Natah, S.S., Häyrinen-Immonen, R., Hietanen, J., Patinen, P., Malmström, M., Savilahti, E., ve diğerleri. (2000). Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 29(5),375-80.

- Natah, S.S., Konttinen, Y.T., Enattah, N.S., Ashammakhi, N., Sharkey, K.A., Häyrynen-Immonen, R. (2004). Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 33(3),221-34.
- Nolan, A., Baillie, C., Badminton, J., Rudralingham, M., Seymour, R.A. (2006). The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(8),461-5.
- Nolan, A., McIntosh, W.B., Allam, B.F., Lamey, P.J. (1991). Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 20(8), 389-91.
- Oh, S.H., Han, E.C., Lee, J.H., Bang, D. (2000). Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, 34(6),208-12.
- Okolo, S., Chukwu, G., Egbuonu, I., Ezeogu, F., Onwuanaku, C., Adeleke, O. ve diğerleri. (2006). Oral hygiene and nutritional status of children aged 1-7 years in a rural community. *Ghana Medical Journal*, 40(1),22-5.
- Orbak, R., Cicek, Y., Tezel, A., (2003) Dogru Y. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dental Materials Journal*, ;22(1):21-9.
- O'Regan, E., Bane, A., Flint, S., Timon, C., Toner, M. (2004). Linear IgA disease presenting as desquamative gingivitis: a pattern poorly recognized in medicine. *Archives Otolaryngology Head Neck Surgery*, 130(4),469-72.

- Ozcelik, O., Cenk Haytac M., Kunin, A., Seydaoglu, G. (2008). Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *Journal of Periodontology*, 36(3),250-4.
- Özçelik, O. ve Haytaç, C. (2010). Periodontolojide Lazer Uygulamaları. Çağlayan, G. *Periodontoloji*. (s. 370-379). Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları.
- Özeç, İ., Taşveren., S., Yeler, D., Kılıç, E. (2008). Sivas'ta 40 yaş üzeri bireylerde ağız mukozası lezyonlarının yaygınlığının değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal*, 11(1).
- Özler, GS, Akkoca, A,N,. Cevik C,. Yengil, E. (2015). Relationship of Recurrent Aphthous Stomatitis with Nutritional. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6(6): 729-32.
- Papineni, P. ve McIntosh, A.P. (2015). A guide to oral ulceration for the medical physician. *British Journal of Hospital Medicine*, 76(8),488.
- Parker, S. (2007). Low-level laser use in dentistry. *British Dental Journal*, 202(3), 131-8.
- Parlak, A.H., Koybasi, S., Yavuz, T., Yesildal, N., Anul, H., Aydogan, I. ve diğerleri. (2006). Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year-old students in Duzce, Turkey. *Oral Diseases*, 12(6),553-8.
- Pavlić, V., vujić-Aleksić, V., Aoki, A., Nežić L. (2015). Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: A systematic review of the literature. *Vojnosanit Pregl*, 72(8):722-8.

- Pekiner, F.N., Aytugan, E., Demirel, G.Y., Borahan, M.O. (2012). Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behçet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 41(1),73-9.
- Perra, D., Alba, M.A., Callejas, J.L., Mesquida, M., Ríos-Fernández, R., Adán, A., ve diğerleri. (2012). Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 51(10):1825-31.
- Pick, R.M. ve Colvard, M.D. (1993). Current status of lasers in soft tissue dental surgery. *Journal of Periodontology*, 64(7),589-602.
- Piggott, C.D., Hayes, B., Robb, C.W., Thomas, L., Creech, C.B., Smith, M.L. (2007). Chemical burn induced by cutaneous exposure to a concentrated sodium hypochlorite and alkyl sulfate solution. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 26(3):189-94.
- Pokora, L. (2001). *Lasers in Dentistry*. Warshav.
- Porter, S.R. ve Leao JC. (2005). Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(4),295-306.
- Porter, S.R. ve Leao, J.C. (2005). Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(4),295-306.
- Porter, S.R. ve Scully, Cbe C. (2007). Aphthous ulcers (recurrent). *BMJ Clinical Evidence*, 2007: 1303.

- Porter, S.R., Hegarty, A., Hodgson, T.A., Scully, C. (2000). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics in Dermatology*, 18(5):569-78.
- Prasad, R.S. ve Pai, A. (2013). Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 116(2),189-93.
- Preeti, L., Magesh, K.T., Rajkumar, K., Karthik, R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 15(3), 252–256.
- Quijano, D. ve Rodríguez, M. (2008). Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 59(6),298-307.
- Ramirez-Amador, V.A., Esquivel-Pedraza, L., Ponce-de-Leon, S., Reyes-Teran, G., Gonzalez-Guevara, M., Ponce-de-Leon, S., Sierra-Madero, J.G. (1999). Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clinical Infectious Diseases*, 28(4),892-4.
- Ramos-Gomez, F. (2002). Dental considerations for the paediatric AIDS/HIV patient. *Oral Diseases*, 8(2)49-54.
- Ranganath, S.P. ve Pai A. (2016). Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, (10):10.
- Reichart, P.A. ve Schiødt, M. (1989). Non-pigmented oral kaposi's sarcoma (AIDS). Report of two cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(4),197-9.

- Rhodus, N.L. ve Bereuter, J. (1998). An evaluation of a chemical cautery agent and an anti-inflammatory ointment for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. *Quintessence International*, 29(12), 769-73.
- Roberta, C., Pelagatti, M.A., Federici, S., Finetti, M., i, A., Gattorno, M. (2010). Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Current Opinion in Rheumatology*, 22(5), 579-584.
- Robinson, N.D. ve Guitart, J. (2003). Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis treated with etanercept. *Archives of Dermatological Research*, 139:1259-62.
- Rodríguez, M., Rubio, J.A., Sanchez, R. (2007). Effectiveness of two oral pastes for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Diseases*, 13(5), 490-4.
- Rödström, P.O., Jontell, M., Mattsson, U., Holmberg, E. (2004). Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncology*, 40(2), 131-8.
- Ryu, H.J., Seo, M.R., Choi, H.J., Baek, H.J. (2014). Infliximab for refractory oral ulcers. *American Journal of Otolaryngology*, 35(5):664-68.
- Ryu, J.J., Yoo, S., Kim, K.Y., Park, J.S., Bang, S., Lee, S.H., ve diğerleri. (2010). Laser modulation of heat and capsaicin receptor TRPV1 leads to thermal antinociception. *Journal of Dental Research*, 89(12), 1455-1460.
- Sattayut, S., Hughes, F., Bradley, P. (1999). 820 nm gallium aluminium arsenide laser modulation of prostaglandin E2 production in interleukin I stimulated myoblasts. *Laser Therapy*, 11:88-95.

- Sattayut, S., Trivibulwanich, J., Pipithirunkarn, N., Danvirutai, N. (2013). A clinical efficacy of using CO2 laser irradiating to transparent gel on aphthous stomatitis patients. *Laser Therapy*, 22(4),283-9.
- Saxen, M.A., Ambrosius, W.T., Rehemtula al-K.F., Russell, A.L., Eckert, G.J. (1997). Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan: a randomized, double-blind clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 84(4),356-61.
- Scheid, P., Bohadana, A., Martinet, Y. (2000). Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behçet's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 343(24),1816-7.
- Schlosser, B.J. (2010). Lichen planus and lichenoid reactions of the oral mucosa. *Dermatologic Therapy*, 23(3),251-67.
- Scully, C. (2006). Clinical practice. Aphthous ulceration. *The New England Journal of Medicine*, 355(2),165-72.
- Scully, C. ve Gorsky, M. (2003). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis a consensus approach. *Dentistry & Medicine*, 134(2), 200-7.
- Scully, C. ve Porter, S. (2008). Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(3),198-206.
- Scully, C., Gorsky, M., Lozada-Nur, F. (2002). Aphthous ulcerations. *Dermatologic Therapy*, 15(3), 185–205.

- Scully, C., Gorsky, M., Lozada-Nur, F. (2005). The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *The Journal of the American Dental Association*, 134(2),200-7.
- Scully, C., Laskaris, G., Pindborg, J., Porter, S.R., Reichart, P. (1991). Oral manifestations of HIV infection and their management. I. More common lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*, 71(2),158-66.
- Sedghizadeh, P.P., Shuler C.F., Allen, C.M., Beck, F.M, Kalmar, J.R. (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: A report and review of the literature. . *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94(4),474-8.
- Seymour, R.A., Rudralingham, M. (2008) Oral and dental adverse drug reactions. *Periodontology 2000*, 46:9-26
- Sharon-Buller, A. ve Sela, M. (2004). CO2-laser treatment of ulcerative lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 97(3),332-4.
- Shashy, R.G. ve Ridley, M.B. (2000). Aphthous Ulcers: A Difficult Clinical Entity. *American Journal of Otolaryngology*, 21(6), 389-393.
- Shetty, K. (2005). Thalidomide in the management of recurrent aphthous ulcerations in patients who are HIV-positive: a review and case reports. *Special Care in Dentistry*, 25(5),236-41.
- Shim, Y.J., Choi, J.H, Ahn, H.J., Kwon, J.S. (2012). Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial. *Oral Diseases*, 18(7),655-60.

- Ship, J.A., Chavez, E.M., Doerr, P.A., Henson, B.S., Sarmadi, M. (2000). Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence International*, 31(2):95-112.
- Shotts, R.H., Scully, C., Avery, C.M., Porter, S.R. (1999). Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 87(6),706-7.
- Silveira, P.C., Silva, L.A., Fraga, D.B., Freitas, T.P., Streck, E.L., Pinho, R. (2009). Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 4;95(2),89-92.
- Silverman, S., Bhargava, K., Smith, L.W, Malaowalla, A.M. (1976). Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer*, 38(4),1790-5.
- Skaare A.B., Herlofson, B.B., Barkvoll, P. (1996). Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *Journal of Clinical Periodontology*, 23(8):778-81.
- Sobouti, F., Khatami, M., Heydari, M., Barati, M.(2015). The role of low-level laser in periodontal surgeries. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 6(2):45-50.
- Strieder, L.R., León, J.E, Carvalho, Y.R., Kaminagakura, E. (2015). Oral syphilis: report of three cases and characterization of the inflammatory cells. *Annals of Diagnostic Pathology*, 19(2),76-80.
- Sun, A., Chu, C.T., Liu, B.Y., Wang, J.T., Leu, J.S., Chiang, C.P. (2000). Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in

patients with recurrent aphthous ulcers. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China*. 24(3),116-22.

Szczepański, T., de Vaan, G.A., Beishuizen, A., Bogman, J., Jansen, M.W., van Wering, E.R., van Dongen, J.J. (2004). Acute lymphoblastic leukemia followed by a clonally-unrelated EBV-positive non-Hodgkin lymphoma and a clonally-related myelomonocytic leukemia cutis. *Pediatric Blood & Cancer*, 42(4),343-9.

Tanida, S., Inoue, N., Kobayashi, K., Naganuma, M., Hirai, F., Iizuka, B. ve diğrleri. (2015). Adalimumab for the treatment of Japanese patients with intestinal Behçet's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(5):940-8.e3.

Tarakji, B., Gazal, G., Al-Maweri, S.A., Azzeghaiby, S.N., Alaizari, N. (2015). Guideline for the Diagnosis and Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis for Dental Practitioners. *Journal of International Oral Health*, 7(5),74-80.

Tasher, D., Stein, M., Dalal, I., Somekh, E. (2008). Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatrica*, 97(8),1090-2.

Taylor, L.J., Walker, D.M., Bagg, J. (1993). A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous ulceration. *British dental journal*, 175(4),125-9.

Tezel, A., Kara, C., Balkaya, V., Orbak, R. (2009). An evaluation of different treatments for recurrent aphthous stomatitis and patient perceptions: Nd:YAG laser versus medication. *Photomedicine and Laser Surgery*, 27(1),101-6.

- Thornhill, M.H., Baccaglini, L., Theaker, E., Pemberton, M.N. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Archives Dermatology*, 143(4),463-70.
- Travis, S.P., Czajkowski, M., McGovern, D.P., Watson, R.G., Bell, A.L. (2001). Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor α antibody. *Gut - BMJ Journals*, 49(5):725-28.
- Tüzün, B., Wolf, R., Tüzün, Y., Serdaroğlu, S. (2000). Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *International Journal of Dermatology*, 39(5),358-60.
- Tyldesley WR. (1979). Oral Crohn's disease and related conditions. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(1),1-9.
- Ueda, A., Takeno, M., Ishigatsubo, Y. (2015). Adalimumab in the management of Behçet's disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11:611.
- Ueta, E., Osaki T., Yoneda K., Yamamoto T., Kato I. (1994). A clinical trial of Azelastine in recurrent aphthous ulceration, with an analysis of its actions on leukocytes. 23(3),123-9.
- Uma Maheswari, T.N. ve Shanmugasundaram, P. Amlexanox in treatment of aphthous ulcers: A systematic review. (2012). *Journal of Pharmacy Research*, 6(1),214–217.
- Vale, F.A., Moreira, M.S., de Almeida, F.C., Ramalho, K.M. (2015). Low-level laser therapy in the treatment of reccurent aphthous ulcers: a systematic review. *The Scientific World Journal*, 2015:150412.

- Vincent S.D. ve Lilly, G.E. (1992). Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 74(1),79-86.
- Vucicevic Boras V ve Savage NW. (2007). Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Australian Dental Journal*, 52(1):10-15.
- Vujevich, J. ve Zirwas, M. (2005). Treatment of Severe, Recalcitrant, Major Aphthous Stomatitis With Adalimumab. *Cutis*, 76(2),129-32.
- Vujevich, J., Zirwas, M. (2005). Treatment of severe, recalcitrant, major aphthous stomatitis with adalimumab. *Cutis*, 76(2):129-32.
- Wessell, K.M., Holland, M., Lisco, M., Roifman, C.M., Tcheurekdjian, H., Hostoffer, W. (2015). A Young Adult Male with Chronic Mucocutaneous Candidiasis (CMC) with Signal Transduction and Activator of Transcription 1 (STAT 1) Mutation and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(2),186.
- White, J.M., Goodis, H.E., Rose, C.L. (1991). Use of the Pulsed Nd:YAG Laser for Intraoral Soft Tissue Surgery. *Lasers in Surgery and Medicine*, 11(5),455-61.
- Yilmaz, H.G. ve Bayindir, H. (2014). Clinical and scanning electron microscopy evaluation of the Er, Cr, YSGG laser therapy for treating dentine hypersensitivity: short-term, randomised, controlled study. *Journal of Oral Rehabilitation*, 41:392-398.

- Yilmaz, H.G., Bayindir, H., Kusakci-Seker, B., Tasar, S., Kurtulmus-Yilmaz S. (2010). Treatment of amalgam tattoo with an Er, Cr: YSGG laser. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 1(1):50-4.
- Yilmaz, H.G., Cengiz, E., Kurtulmus-Yilmaz, S., Leblebicioglu, B. (2011). Effectiveness of Er, Cr: YSGG laser on dentine hypersensitivity: a controlled clinical trial. *Journal of Clinical Periodontology*, 38:341-346.
- Yilmaz, H.G., Kurtulmus-Yilmaz, S., Cengiz, E., Bayindir, H., Aykac, Y. (2011). Clinical evaluation of Er,Cr:YSGG and GaAlAs laser therapy for treating dentine hypersensitivity: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Dentistry*, 39(3),249-54.
- Zain, R.B. (2000). Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. *Journal of Oral Science*, 42(1),15-9.
- Zand, N., Ataie-Fashtami, L., Djavid, G.E., Fateh, M., Alinaghizadeh, M.R., Fatemi, S.M., Arbabi-Kalati, F. (2009). Relieving pain in minor aphthous stomatitis by a single session of non-thermal carbon dioxide laser irradiation. *Lasers in Medical Science*, 24(4),515-20.
- Zand, N., Fateh, M., Ataie-Fashtami, L., Djavid, G.E., Fatemi, S.M., Shirkavand, A. (2012). Promoting Wound Healing in Minor Recurrent Aphthous Stomatitis By Non-Thermal, Non-Ablative CO₂ Laser Therapy: A Pilot Study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30, 719–723.
- Zand, N., Fateh, M., Ataie-Fashtami, L., Djavid, G.E., Fatemi, S.M., Shirkavand A. (2012). Promoting Wound Healing in Minor Recurrent Aphthous Stomatitis By Non-Thermal, Non-Ablative CO₂ Laser Therapy: A Pilot Study. *Photomedicine and Laser Surgery*, 30(12),719-23.

Zouboulis, C.C. ve Orfanos, C.E. (1998). Treatment of Adamantiades-Behçet disease with systemic interferon alfa. *Archives of dermatology*, 134(8):1010-16.

EKLER

EK 1: Hasta Aydınlatılmış Bilgi ve Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Araştırmacının Açıklaması:

Ağız içinde çıkan yaraların tedavisinde laserlerinin etkinliğinin değerlendirmesi için yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Farklı dalga boyundaki lazerlerin aftöz stomatit ve ülserlerin tedavisindeki etkinliğinin değerlendirmesi” dir.

Ağız içinde çıkan, küçük, acı veren yaralara Aftöz Ülser denir. Ağız kenarında, dil kenarında ve dişetlerinde görülebilir. Ülser genellikle küçük kırmızı yuvarlak bir kabarıklık şeklinde başlar. Bir hafta içerisinde iyileşir. Aftöz ülserin üzeri beyaz bir zarla kaplanır ve kenarları kızarıklar. Aftöz ülser sebepleri bilinmemektedir. Muhtemelen birden fazla sebep vardır. Ağız içinde bakterilere veya bazı gıdalara karşı allerji aftöz ülserleri tetikleyebilir. Diğer sebepler: beslenme bozuklukları, stres, travma, sigara, kadın hormonları ve çölyak hastalığıdır. Aftöz ülserler genellikle tedavisiz iyileşebilirler. Ancak ağrı için tedavi verilebilir. Yaptığımız çalışmada ağrının giderilmesi için lazeri kullanıp ve yedi gün boyunca takip edeceğiz. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz diş hekimi tarafından ağız içindeki yaralarınız sert veya yumuşak doku laseri ile tedavi edilecektir.

Uygulamadan önce ve sonrasında 7 gün boyunca yaraların iyileşme durumu ve ağrınız kontrol edilecek ve kayıt altına alınacaktır. Bu işlemler sırasında herhangi bir acı duymayacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili klinik bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Hastanın Beyanı)

Sayın Doç. Dr. H. Güney Yılmaz tarafından Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Bölümünde klinik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam diş hekimi ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak*

için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü klinik müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu klinik müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllü

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen dişhekim:

Adı soyadı, unvanı:

Adres: YDÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D. Lefkoşa

Tel:

İmza:

EK 2: Etik Kurul Onay Belgesi



EK 286-2015

YAKIN DOĞU ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME ETİK KURULU

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 26.03.2015
Toplantı No : 2015/28
Proje No : 149

Yakın Doğu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi öğretim üyelerinden Doç. Dr. Hasan Güney Yılmaz'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, YDU/2015/28-149 proje numaralı ve "Farklı dalga boyundaki lazerlerin aftöz stomatit ve ülserlerin tedavisindeki etkinliğinin değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi kurulumuzca değerlendirilmiş olup, etik olarak uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Rüştü Onur

(BAŞKAN)

2. Prof. Dr. Tümay Sözen

(ÜYE)

3. Prof. Dr. Nerin Bahçeciler Önder

(ÜYE)

4. Prof. Dr. Tamer Yılmaz

(ÜYE)

5. Prof. Dr. Hasan Besim

(ÜYE)

6. Prof. Dr. Şahan Saygı

(ÜYE)

7. Prof. Dr. Füsun Baba

(ÜYE)

8. Doç. Dr. Ümran Dal

(ÜYE)

9. Doç. Dr. Çetin Lütfi Baydar

(ÜYE)

10. Yrd. Doç. Dr. Emil Mammadov

(ÜYE)

EK 3: Hasta Takip Formu**Hasta Takip Formu**

Tarih:

Hasta Adı-Soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

0 _____ 10

Yayınlar

- Berberoğlu, A., Çaygür, A., Albaba, M., Tümer, H. ve Yılmaz, G. (2014).
Diştaşları temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve polisajda güncel kavramlar: Derleme. *Journal of Dental Faculty of Ataturk University*, 24(3), 418-426.
- Albaba, M., Yılmaz, H.G., Tümer, H. ve Çaygür, A. (November 2014).
Er,Cr:YSGG laser-assisted surgical treatment of periodontal defect.
[Poster]. International Istanbul Laser Congress, Istanbul.
- Çaygür, A., Yılmaz, H.G., Albaba, M. ve Tümer, H. (November 2014). The
Treatment of Gummy Smile with Er,Cr:YSGG Laser without Open Flap Surgery. [Poster]. International Istanbul Laser Congress, Istanbul.
- Tümer, H., Yılmaz, H.G., Çaygür, A. ve Albaba, M. (November 2014). The
Treatment of Maxiller Excessive Gingival Display with Er,Cr:YSGG Laser and Full Ceramic Restoration. [Poster]. International Istanbul Laser Congress, Istanbul.