

Akut Genital Ülserlere (Lipschutz Ülser) Yaklaşım

Recent Approach to Acute Genital Ulcers (Lipschutz Ulcers): Review

Pınar ÖZÜĞÜZ,^a
Seval DOĞRUK KAÇAR,^a
Şemsettin KARACA^a

^aDeri ve Zührevi Hastalıklar AD,
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar

Geliş Tarihi/Received: 13.07.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 08.03.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Pınar ÖZÜĞÜZ
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Deri ve Zührevi Hastalıklar AD,
Afyonkarahisar,
TÜRKİYE/TURKEY
pozoguz@yahoo.com.tr

ÖZET Akut genital ülser (AGÜ)'ler, akut vulvar ülser veya "Lipschutz" ülseri (LÜ) olarak bilinir. Genellikle prepubertal ve pubertal dönemdeki kız çocuklarında non-seksüel gelişen, akut başlangıçlı genital ülser ve ateşin varlığı, LÜ olarak tanımlanır. Ayrırcı tanıda seksüel ve non-seksüel geçişli enfeksiyonlar, otoimmün durumlar, ilaç erüpsiyonları ve sistemik hastalıkların lokal bulguları yer alır. Bununla birlikte, birçok durumda neden tanımlanamaz ve bu lezyonlar idiyopatik aftozis olarak sınıflandırılır. Tedavide amaç; ağrıyı azaltmak, iyileşmeyi sağlamak ve skar oluşumunu engellemektir. Altta yatan neden saptanırsa tedavi direkt etiyojolojiye yöneliktir. AGÜ, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve hatta cinsel istismarın bir işareti olarak algılanır. Bu durum hem hastaya hem de aile bireylerinde büyük bir anksiyeteye neden olabilmektedir. Hekimlerin bu öntanıyı da düşünmesi, gereksiz prosedür-testler, tedaviden koruyup aile-hastanın cinsel istismar konusunda yoğun strese girmesini engelleyecektir. Bu derlemede, AGÜ'lerden özellikle LÜ'nün tanısı, ayrırcı tanısı ve tedavi seçenekleri gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Ülser; vulvar hastalıklar; genital hastalıklar, kadın

ABSTRACT Acute genital ulcers are known as acute vulvar ulcer or "Lipschutz" ulcer (LU). Lipschutz ulcers are non-sexual, acute onset genital ulcers with accompanying fever frequently observed in prepubertal and pubertal girls. Sexually and non-sexually transmitted infections, autoimmune conditions, drug eruptions and local signs of systemic diseases are found on differential diagnosis. On the other hand, usually the cause could not be identified and the lesions are classified as idiopathic aphthosis. The goals of therapy are to; Relieve pain, promote healing and prevent scar formation. If the underlying cause is detected, it should be treated for directly etiology. It is perceived as a sign of sexually transmitted disease or even sexual abuse, which may cause anxiety both to the patient and the family members. Thus when the physicians consider this diagnosis on patients; admission, many useless procedures, tests and treatments are prevented as well as the intense stress of others; misunderstanding. The diagnosis, differential diagnosis and treatment options of acute genital ulcers especially LU will be reviewed in this text.

Key Words: Ulcer; vulvar diseases; genital diseases, female

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2013;23(2):80-5

Genital ülselerinin etiolojisinde yer alan hastalıklara, toplumda oldukça sık rastlanmaktadır. Hastalar gelenek-göreneklerden ötürü ya hekime başvurmamaktadır ya da mevcut şikâyetleriyle başvurduğu diğer klinikler tarafından genellikle dermatolojik muayene yapılmadan tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Akut vulvar ülser veya "Lipschutz" ülseri (LÜ) olarak da bilinen akut genital ülser (AGÜ)'ler, genellikle prepubertal ve pubertal dönemdeki kız

çocuklarında gelişen, akut başlangıçlı genital ülser ve ateş olarak tanımlanır. LÜ, nadir bir durum olup, inflamasyon ve genital bölgeye uzak bir enfeksiyon kaynağına karşı immünolojik reaksiyonla ilişkilidir. Ateş, lenfadenopati, halsizlik veya influenza benzeri semptomlar olabilir.^{1,2}

TARİHÇE-EPİDEMİYOLOJİ

LÜ, ilk olarak 1913'te B. Lipschutz tarafından, non-veneryal kaynaklı vulva veya alt vajinadaki ülseleri tanımlamak için kullanılmıştır. Bu dönemde genital ülseler, hikâye ve klinik semptomlar esas alınarak 3 gruba ayrılmıştır. Grup 2 ve 3 Behçet hastalığı ve kronik aftozise tekabül ederken, 1. grup genellikle genç kızlarda görülen, LÜ olarak bilinen ve etiyojisi tam olarak bilinmeyen gruptur. Başlangıçta LÜ'nün biyolojik etkeninin bir anaerob bakteri olan "Bacillus crassus" olduğu düşünülmüştür.³ 1963'te Barone ve ark. ileal tifüsle ilişkili ilk vulvar ülseri tanımlarken, 1971'de von Joost ve ark. başka bir olguyu bildirmiştir.^{4,5} Bu 2 olgudan sonra aynı dönemde salmonella ile ilişkili ilk AGÜ rapor edilmiştir.⁶ 1977'de ise Brown and Stenchever, 14 yaşında kız çocuğunda, mononükleozis epizodu sırasında vulvar ülser gelişen ilginç bir olgu bildirmişlerdir.⁷ Daha sonra literatürde genellikle Epstein-Barr virüs (EBV) ile ilişkili, sınırlı sayıda vaka bildirileri ve vaka serileri olmuştur.^{8,9} Günümüzde LÜ'leri anlamaya yönelik çok az ilerleme kaydedilmiştir. İnsidans ve prevalansı bilinmemektedir.

KLİNİK BULGULAR VE TANI

Genital ülser ile seyreden lezyonlarda iyi bir tanı ve ayırıcı tanıya gerek duyulur. Bu gibi ülselerin sadece cinsel ilişki ile bulaşan hastalıklara sınırlı olmayıp, dermatolojik hastalıkları da kapsadığı unutulmamalıdır. AGÜ, doğrudan sitotoksik enfeksiyonlar ve spesifik sistemik hastalıklar dışlandıktan sonra konulan bir tanıdır. Oral aftlar gibi vulvar ülseler de beyaz ırkta ve adolesan kızlarda daha sık görülür. LÜ, akut viral hastalık gibi dış etkenlere yanıt olarak geliştiğinden şüphelenilen immünolojik, genetik veya otoimmün komponentin olabileceği bir semptomdur. İlk planda ayırıcı tanıda genital ülsere yol açan genital enfeksiyon-

lar düşünülmelidir. Fakat maligniteler, Behçet hastalığı, mekanik, kimyasal veya termal hasarlar ve artefaktlar gibi enfeksiyöz olmayan nedenlerle tanısal değerlendirmeye alınmalıdırlar. LÜ olarak tanımlanan ve mutlaka veneryal hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılması gereken ülselerin iyi bilinmesi gerekmektedir. Genellikle cinsel ilişki ile bulaşan enfeksiyöz hastalıklar genital bölgeye sınırlı kalmaktadır. Buna karşılık pemfigus, fiks ilaç erüpsiyonu, Behçet hastalığı ve termik hasarlar gibi durumlarda genellikle genital bölgeye ilave olarak perigenital bölge ve diğer deri alanlarında da hastalığa ait belirtiler bulunmaktadır. Farklı etiyojilere sahip genital ülselerin sıklığı ülkeden ülkeye büyük değişiklikler göstermektedir. Batı ülkelerinde genital bölge ülserasyonları içinde en sık herpes genitalis, ikinci sıklıkta ise sifiliz saptanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise ulkus molle ve lenfograduloma inguinale'ye de sıkça rastlanmaktadır.^{2,10} Genital ülser nedenleri ve tedavi seçenekleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Herhangi bir genital ülsere uygun tanısal yaklaşım için yapılması gerekenler;

1. Ayrıntılı bir anamnez (cinsel ilişki, kullandığı ilaçlar, kronik hastalık öyküsü, tatil yerleri...).
2. Bölgesel epidemiyolojik ve demografik özellikler.
3. Ülseratif lezyonun morfolojik özellikleri (Ülserin yerleşim yeri, sayısı, ülser kenarı, ülser tabanı).
4. Eksiksiz bir dermatolojik muayene.
5. Bölgesel LAP muayenesi.
6. Eksiksiz bir fizik muayene.
7. Laboratuvar inceleme.
8. Histopatolojik değerlendirme (biyopsi).

Vulvar ülserasyon, tek ya da çok sayıda olup olmadığına bakılmaksızın ağrılı ve stresli bir durumdur. Herpes simpleks virüs ve EBV gibi viral patojenler, direkt sitotoksik etki ile ülsere neden olur.⁷⁻¹¹ Ayrıca genital ülseler sistemik bir hastalığa veya enfeksiyona tepki olarak nonspesifik yanıt şeklinde ortaya çıkabilir. Bu tür olgularda histolojik incelemede nonspesifik inflamasyon ve elektron

TABLO 1: Genital ülser nedenleri ve tedavi seçenekleri.

TABLO 1: Genital ülser nedenleri ve tedavi seçenekleri.	
Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar	
Herpes Genitalis	Herpes genitalis; her yaş grubunda ve hem birincil
Sifiliz	hem rekürren enfeksiyonlarda topikal, oral veya intravenöz Asiklovir
Lenfograduloma Venerium (LGV)	Sifiliz; benzatin penisilin 2.4 milyon Ünite/İM/hf → 3 hafta
Şankroid	LGV için tetrasiklin veya sülfanomidler
Granuloma İnguinalle	Şankroid; trimetoprim ve sulfametoksazol kombinasyonu/ tetrasiklin/ eritromisin
Diğer	G.inguinalle; tetrasiklin/ampisilin/streptomisin
Fungal: Candida, Derin Mikozlar	
Viral: EBV, CMV, Varisella, HZV)	
Bakteriyel: Stafilokok, Streptokok, Psödomonas	
■ Parazit: Skabiyes	
Dermatozlar	
Büllöz Hastalıklar	Hastanın yaşı, kilosu, ek hastalıkları dikkate alınarak uygun dozda sistemik steroid tedavisi
(Pemfigus Vulgaris, Pemfigus Vejetans, Skatrisyel Pemfigoid, Hailey Hailey Hastalığı, Eritema Multifiform, TEN)	
Non-Büllöz Hastalıklar	
(Liken Planus, Liken Sklerotrofikus, Behçet Hastalığı, Crohn Hastalığı, Lupus Eritematozus, Pyoderma Gangrenosum, Hidradenitis Suppurativa, Nekrotik Migratuvar Eritem, Romatoid Nodül, Akrodermatitis Enteropatika, İlaç Reaksiyonları)	
Malignensiler	
Bazal Hücreli Karsinom	Cerrahi
Skuamöz Hücreli Karsinom	
Vulvar İnterapitelyal Neoplazi	
Meme Dışı Paget Hastalığı	
Lösemi/Lenfoma	
Histiyositozis X	
Diğer	
Fiziksel Travma	Yara yeri tedavisi
(Ekskoriasyon, Cinsel İstismar, Kesici Delici Aletle Zarar Verme)	
Kimyasal Travma	
(Antiseptik/Antibakteriyel Kullanımı, Destruktif Tedaviler, 5-FU, Siğiller için Podofilin)	

mikroskopisinde dermiste ülserasyon, nekroz ve iskemiye neden olan epidermal kan damarlarında mikrotrombüsü destekleyen bulgular görülür.¹¹⁻¹³

LÜ, klasik olarak tek ya da çok sayıda, keskin sınırlı, kenarları kabarık yüzeysel ülserler şeklindedir. Çoğunda ülserin üzerini örten gri eksüda (psödomembran) veya yapışık gri-kahverengi krut vardır. Sekonder olarak eritem ve ödemin gelişmesi durumunda selülit açısından değerlendirilmelidir. Tipik olarak ülserler labia minoranın medial kısmında yer alır fakat labia major, perine ve alt va-

jina kısmında da olabilir. Kesişen alanlarda “öpüşen ülserler” sık görülür. Bildirilen olguların çoğunda ülserler 1 cm’den büyüktür, fakat farklı boyutlarda olabilir. Çoğu hastada ateş, halsizlik ve oral aft eşlik eder. Bazı hastalarda da deri nodülleri ile bağlantılı eritema nodozum ve gövdelerinde de ince retiküler döküntü eşlik eder. Hastalarda bazen başlangıçta koyu kırmızı veya siyah psödovezikül görünümü sonrasında ağırlı ülserin altında skar gelişir. Birden çok sayıda lezyon varlığında herpetiform dağılım gözlenebilir.¹⁰⁻¹²

AYIRICI TANI

Genital ülserasyonu olan her hastada mutlaka öncelikle sifiliz düşünülmalıdır. Primer sifiliz ülseri genellikle tek sayıda, tabanı endüre, ağzı ve tabanı aynı çaplarda olan bir ülserdir. Erkeklerde en sık olarak glans penis, koronal sulkus, penis shaftı, pubis ve bazen skrotumu tutarken; kadınlarda özellikle labiumlar, serviks ve vajinada yerleşim gösterir. Ancak gerek homoseksüellerde ve gerekse heteroseksüellerdeki anal yerleşim akılda tutulmalıdır. Şüpheli durumlarda tanı için ülserden alınan materyalde karanlık saha incelemesi ve VDRL tetkiki yapılmalıdır. Negatif sonuç alınan hastalarda ise 4-6 hafta sonra serolojik testler tekrarlanmalıdır.

Özetle AGÜ ayırıcı tanısında;

Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan; sifiliz, HSV enfeksiyonu, Lenfograduloma venerum, Şankroid, HIV enfeksiyonu,

Cinsel yolla bulaş olmadan; LÜ, paratifoid ateş virüsü, sitomegalovirüs (CMV), influenza A, salmonella, toksoplazmozis, adenovirüs, kabakulak, adenovirüs ve sıklıkla EBV gibi birçok akut enfeksiyonla ilişkili bulunmuştur.⁶⁻¹⁶

Sistemik hastalıklardan; Crohn hastalığı (metastatik veya komşu fistül şeklinde), siklik nötropeni, PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit), MAGIC sendromu (inflame kıvrımda birlikte oral ve genital ülser), demir, folat, vitamin B12 eksiklikleri ve Behçet hastalığı,

Hormonlarla ilişkili durumlar; otoimmün progesteron dermatiti,

İlaçlarla ilişkili durumlardan da suçlanan etioloji non-steroid antiinflamatuvar ilaçlardır.

Ayrıca, liken planus, liken sklerozus, pemfigus ve pemfigoid de ayırıcı tanıda yer alır.

Genital ülserlerde ayırıcı tanıyı kolaylaştırmak amaçlı şöyle bir sınıflama da yapılabilmektedir:

HIZLI GELİŞEN ÜLSERLER

■ *Yüzeyel özellik gösteren;* Sifiliz, herpes simpleks, lenfograduloma venerium, eritema mul-

tiform, fiks ilaç erüpsiyonu, pemfigus vulgaris, pemfigoid, Hailey-hailey hastalığı.

■ *Derin özellik gösteren;* Fournier gangreni, ektima gangrenozum, Şankroid (ulkus molle), amebiyazis, Behçet hastalığı, Crohn hastalığı, Skabies.

YAVAŞ GELİŞEN ÜLSERLER

Granüloma inguinale, pemfigus vejetans, eroziv Liken planus, liken sklerotrofikus, plazma hücreli balanit veya vajinit, tuberkülozis orifisyalis, skuamoz hücreli kanser, bazal hücreli kanser, malign melanom, dermatitis artefakta.

LABORATUVAR

HSV enfeksiyonu için sürüntü (polimeraz zincir reaksiyonu veya kültür ile), sifiliz düşünülüyorsa; karanlık saha mikroskopisi ve VDRL, hemogram, karaciğer enzimleri, C-reaktif protein, ve klinik şüphe varlığında; diğer viral serolojiler (EBV, CMV, kabakulak... gibi) istenebilir.

HİSTOPATOLOJİ

Histolojik bulgular non-spesifik olduğu için, vulvar biyopsi kesinlikle önerilmez. Histopatolojik incelemede ülser, nötrofilik infiltrasyon ile kapiller dilatasyon ve süperfisiyal ödem gibi spesifiktir olmayan bulgular görülür. Elektron mikroskopide; dermiste ülserasyon, nekroz ve iskemiye neden olan epidermal kan damarlarında mikrotrombüsü destekleyen bulgular görülür.¹²

TEDAVİ

Tedavide ise, immünolojik komponent ve inflamasyon hedeflenerek ağrıyı azaltma, iyileşmeyi sağlama ve skar oluşumunu engelleme gibi destekleyici tedavi amaçlanmalıdır. Altta yatan neden saptanırsa tedavi direkt etiyojiye yöneliktir. Antiviral ajanlardan asiklovir, sadece HSV enfeksiyonu için etkindir.^{10,11} Oral aftların tedavisinde topikal ajanlar, oral kortikosteroidler, antibiyotikler ve antiinflamatuvar ajanlar önerilir.¹⁷⁻²³ Bununla birlikte vulvar aft tedavisine yönelik çok az literatür mevcuttur. Oturma banyosu gibi ampirik tedavi ağrıyı azaltabilir, yapışık nekrotik materyalin temizlenmesine yardımcı olabilir. Oral aft için topi-

kal viskoz lidokain ve sukralfat önerilir.²¹⁻²³ Lidokain, epinefrin ve tetrakain (LET), laserasyonun güvenli bir şekilde onarımı için kullanışlıdır.²³ LET AGÜ'nün lokal ağrı kontrolü için etkindir. Yetersiz olduğu durumlarda ağrı kontrolü narkotikleri gerektirebilir. Ağrının kontrol altına alınmasında başarı sağlanamazsa hastaneye yatış endikedir. Oral aftlar için yapılan çalışmalarda topikal ve intralez-yonel steroid (triamsinolon asetonit 10 mg/mL) ile birlikte topikal amleksanoks macun ile iyileşme görülmüştür.^{20,22} Bu ikili hastalar tarafından vulvar ülserlerde de iyi tolere edilmektedir. LÜ'de ilk epizodda ampirik tedavi olarak topikal anestetik ile birlikte kortikosteroid krem/merhem veya amleksanoks macun 4 saatte bir uygulanabilir.¹⁹ Amleksanoks henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Antiseptiklerden klorheksidin ve povidon-iyodinin faydalı olduğu gösterilmiştir. Topikal ajanlara yanıt alınmazsa sistemik kortikosteroid endikedir. Bu vakaların %30'unda sekonder selülit geliştiğini bildiren vaka serileri mevcuttur. Bu durumda geniş spektrumlu antibiyotiklerden sefalosporin ve sülfanamid tedavisi verilebilir.^{21,22}

TAKİP

AGÜ'lü hastalarda, ülser tekrar epitelize olana kadar ve ağrı azalana kadar haftalık takip önemlidir. Ortalama iyileşme süresi 16-21 gün (5-52 gün arası) olarak rapor edilmiştir. Bu süre EBV ve CMV'nin nekahat dönemi serolojisi için testleri tekrarlamaya izin verir. Serokonversiyon sonucu

akut enfeksiyonun tanısı desteklenebilir ve bu hastalarda AGÜ rekürrensi riski düşüktür. Ülser iyileştikten sonra, Behçet hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi sistemik hastalıkların progresyonunu ekarte edebilmek için yılda bir kez takip etmek şarttır. Literatürde olgu serilerinde bir yıl içinde kadın hastaların %23-33'ünde rekürrens görülmüştür.^{11,12}

LÜ'de hastaya ve ailesine 3 konuda güvence verilebilir. 1. LÜ cinsel yolla bulaşmaz. 2. Ülser kendiliğinden iyileşir. 3. Çoğu hastada rekürrens olmaz ve uzun dönemde sekel kalmaz.

SONUÇ

LÜ, aniden başlayan tek veya çoklu nekrotik ve ağrılı genital ülserasyonla karakterize olup akut vulvar akutum olarak isimlendirilir. Genellikle seksüel olarak aktif olmayan kız çocuklarını etkiler. Kız çocuklarında prepubertal ve pubertal dönemde genital ülserle başvuran hastalarda ilk olarak seksüel geçişli hastalıklar düşünüldüğü için, hasta ve hasta yakınlarında çok büyük anksiyete gelişmekte ve bu durum oldukça travmatik olabilmektedir. LÜ daha nadir görüldüğü için ülserin kaynağı ve paterninin anlaşılması için dermatolog, jinekolog veya romatologlara konsulte edilebilir. Dermatologların pratikte AGÜ değerlendirmesinde bu zor antitenin farkında olması önem arz etmektedir. Hekimlerin bu ön tanıyı da düşünmesi, gereksiz prosedür ve testlerin uygulanmasını ve hastanın cinsel istismarı konusunda yoğun strese girmesini engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Lipschütz B. Ulcus vulvae acutum. In: Jadasohn J, ed. Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten. [Handbook of skin and venereal diseases.] Vol 21. New York, NY: Springer Publishing Co Inc; 1927. p.392-414.
2. Kaya Tİ. [Disorders with vulvar ulceration]. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2010;3(4):35-40.
3. Huppert JS. Lipschutz ulcers: evaluation and management of acute genital ulcers in women. Dermatol Ther 2010;23(5):533-40.
4. Barone A, Persico M, Pellicano S. [Acute ulcerations on the vulva during ileal typhoid]. Arch Ostet Ginecol 1963;68:385-94.
5. van Joost T. [An unusual case of vulvar ulcer of acute onset]. Ned Tijdschr Geneesk 1971; 115(25):1080-2.
6. Pelletier F, Aubin F, Puzenat E, Deprez P, Blanc D, Estavoyer JM, et al. Lipschütz genital ulceration: a rare manifestation of paratyphoid fever. Eur J Dermatol 2003;13(3):297-8.
7. Brown ZA, Stenchever MA. Genital ulceration and infectious mononucleosis: report of a case. Am J Obstet Gynecol 1977;127(6):673-4.
8. Cheng SX, Chapman MS, Margesson LJ, Birenbaum D. Genital ulcers caused by Epstein-Barr virus. J Am Acad Dermatol 2004; 51(5):824-6.
9. Halvorsen JA, Brevig T, Aas T, Skar AG, Slevolden EM, Moi H. Genital ulcers as initial manifestation of Epstein-Barr virus infection: two new cases and a review of the literature. Acta Derm Venereol 2006;86(5): 439-42.
10. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. Sex Transm Dis 2003;30(10):797-800.
11. Özarmağan G, Yazganoğlu KD. [Recent approach to the diagnosis and treatment of genital herpes]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(11):56-61.

12. Gomes CM, Giraldo PC, Gomes Fde A, Amara R, Passos MR, Gonçalves AK. Genital ulcers in women: clinical, microbiologic and histopathologic characteristics. *Braz J Infect Dis* 2007;11(2):254-60.
13. Farhi D, Wendling J, Molinari E, Raynal J, Carcelain G, Morand P, et al. Non-sexually related acute genital ulcers in 13 pubertal girls: a clinical and microbiological study. *Arch Dermatol* 2009;145(1):38-45.
14. Wetter DA, Bruce AJ, MacLaughlin KL, Rogers RS 3rd. Ulcus vulvae acutum in a 13-year-old girl after influenza A infection. *Skinmed* 2008;7(2):95-8.
15. Chanal J, Carlotti A, Laude H, Wallet-Faber N, Avril MF, Dupin N. Lipschütz genital ulceration associated with mumps. *Dermatology* 2010; 221(4):292-5.
16. Kulcsár G, Sallay K, Dán P, Nász I, Horváth J. [Isolation of adenovirus from circulating lymphocytes in recurrent aphthae]. *Fogorv Sz* 1977;70(11):345-7.
17. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001;68(3):201-6.
18. Zunt SL. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 2003;21(1):33-9.
19. Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, Van Inwegan RG. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997;18(11):1116-8, 1120-2, 1124 passim.
20. Kerr AR, Drexel CA, Spielman AI. The efficacy and safety of 50 mg penicillin G potassium troches for recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96(6):685-94.
21. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006;355(2):165-72.
22. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):500-8.
23. Singer AJ, Stark MJ. LET versus EMLA for pretreating lacerations: a randomized trial. *Acad Emerg Med* 2001;8(3):223-30.