

ÇEVİRİLER

Aftöz Stomatit Etyopatogenez ve Tedavisine Genel Bir Bakış*

APHTHOUS STOMATITIS-AN OVERVIEW OF AETIOPATHOGENESIS AND MANAGEMENT

S.R.PORTER, C.SCULLY

Reküran aftöz stomatit (RAS) sık görülen bir ağız hastalığıdır. Yoğun klinik, immünolojik, hematolojik ve mikrobiyolojik araştırmalara karşın kesin etyolojik faktörler saptanamamıştır. Günümüzde kullanılmakta olan tedavi yöntemleri ise sadece ülserin iyileşmesine yardımcı olmakta, rekürrensleri önleyecek güvenilir ve emniyetli bir yöntem bulunmaktadır. Bu yazıda, en son bilgilerin ışığı altında reküran aftöz stomatitin klinik, etyopatolojik yönleri ve ayrıntılı olarak tedavisi gözden geçirilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

İsveçli erişkinlerde yapılan toplum taramalarında RAS in %2 oranında görüldüğünün saptanmasına karşın gerçekte RAS in daha yaygın olduğu bilinmektedir; RAS toplumun %5-66 sını etkilemekte, özellikle Kuzey Amerika'da sık görülürken, göçebe Arap'larda enderdir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

RAS çocukluk veya ergenlik döneminde başlar ve üç ana klinik şekilde karşımıza çıkar; minör (MİRAS), majör (MaRAS) ve herpetiform ülserler. Yuvarlak, yüzeysel, ağrılı olan bu oral ülserler, birkaç günden birkaç aya kadar değişen aralıklarla rekürrens gösterirler. Erişkinlerde, pekçok olguda kendiliğinden iyileşme veya gerileme öyküsü vardır.

Minör RAS (MİRAS) en sık görülen tipidir, RAS leinin %80'inden fazlasını bu tip oluşturmaktadır. Bunlar yuvarlak, yüzeysel, ömm'den daha küçük çapta, ince eritemli bir halo ile sınırlanmış, gri-beyaz psödomembran ile kaplı ülserlerdir. MİRAS genellikle dudak ve yanak mukozasında, ağız tabanında ve nadiren diş eti, damak ve dilin orta yüzünde oluşmaktadır. Bu lezyonlar 10-14 gün içinde, skar bırakmadan iyileşirler.

Majör reküran aftöz stomatit (MaRAS), Amerikan literatüründe daha önceleri peradenitis mucosa neurotica recurrens (PMNR) adı ile anılan, RAS in ender gö-

rülen ciddi bir formudur. Bu lezyonlar yuvarlak veya oval, 1cm'den büyük, 3cm çapa ulaşabilen lezyonlardır. MaRAS genellikle dudaklarda, yumuşak damak ve boğazda gözlenmekle birlikte, ağız mukozasının her yerinde oluşabilir. MaRAS ülserleri ağrılıdır ve 6 haftaya kadar sürebilir, yavaş yavaş iyileşerek skarla sonlanır. MaRAS genellikle puberteden sonra başlar ve kronik olarak 20 ya da daha ileri yaşlara kadar sürer.

RAS in üçüncü ve en az görülen şekil ise toplu iğne başı büyüklüğünde, çok sayıda, ağrılı, reküran, tüm ağız boşluğuna yayılabilen herpetiform ülserlerle karakterize, herpetiform aftöz ülserlerdir. Çapları 1 - 3mm arasında değişen bu ülserlerden aynı zamanda 100'e yakın sayıda bulunabilir ve bunlar birleşerek büyük, şekilsiz ülserler oluşturabilirler. Herpetiform ülserler, RAS in diğer tiplerine oranla daha çok kadınlarda ve ileri yaşlarda gözlenir.

Bu üç klinik form. tek bir hastalığın belirtisi olabileceği gibi, reküran ülserlerle seyreden bir grup oral hastalığın göstergesi de olabilir.

ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Lokal Faktörler

Travma duyarlı şahısların pek azında ülserleri başlatabilir, RAS mukozal keratinizasyonun bulunduğu veya tütün kullanan şahıslarda enderdir.

Sistemik Faktörler

Reküran aftöz stomatit olan hastaların çoğunun genellikle başka bir şikayeti yoktur. Ancak benzer lezyonlar çeşitli sistemik hastalıkların seyri sırasında görülebilir. Örneğin bunlar arasında Behçet sendromu, Sweet sendromu, siklik nötropeni, periyodik olarak ateş ve faranjit ile seyreden sendrom, gastrointestinal hastalıklarla birlikte olan veya olmayan çeşitli besin yetmezlikleri, bazı primer immünyetmezlikler ve HIV enfeksiyonu sayılabilir.

*Clinical and Experimental Dermatology 1991; 16:235 243'den çeviren Uz.Dr.Demet Aksoy, Ankara Numune Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

Tablo 1. Rekürren aftöz stomatit tiplerinin özellikleri

	Minör	Majör	Herpetiform
Cinsiyet oranı	K-E	K+E	K>E (?)
Başlangıç yaşı	10-19	10-19	20-29
Ülser sayısı	1-5	1-10	10-100
Ülser boyutlu (mm)	<10	>10	1-2*
Süre (gün)	4-14	>30	>3ü
Rekürrens oranı (ay)	14	<aylık	<aylık
Yerleşim	dudak, yanak mukozası ve dil	dudak, yanak, dil, damak, farinks	dudak, yanak, dil, farinks, damak, dişeti, ağız tabanı
Skar oluşumu	nadir	sık	ülserler birleşirse olabilir.

İngiliz ve Amerika'lı RAS hastalarında yapılan çalışmalarda demir, folik asit veya B12 vitamin eksikliğinin kontrol grubuna oranla 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Genelde RAS hastalarının %20'sinde bu eksiklikler gözlenmesine karşın, gerekli olan maddenin verilmesi, hastaların tümünde iyileşme sağlamamaktadır.

Rekürren aftöz stomatit de gözlenen demir, folik asit veya B12 vitamin yetersizlikleri genellikle ince barsak hastalıklarına, özellikle de glutene duyarlı enteropatiye (GDE) bağlanmaktadır. Yapılan çalışmalar RAS bulunan hastaların %3-5'inde GDE bulunduğunu göstermiştir. RAS li hastalarda genellikle intestinal bir bozukluk ya da GDE düşündürülecek bulgular görülmesi bile sıklıkla folat eksikliği ve bazen IgA yapısında olan retikulin antikorları bulunabilir. Klinik veya histopatolojik olarak GDE bulguları olmamasına karşın, glutenin diyetten çıkarılmasına yanıt veren RAS olguları vardır. Ancak RAS de bildirilen plasebo yanıtları daha sonraki çalışmalar için ışık tutacaktır.

Ekzojen antijenlere karşı oluşan hipersensitivite reaksiyonlarının RAS hastalarının ufak bir kısmında olması bir rol oynadığı düşünülmüştür. Hastaların bir kısmı belli bazı besinlerin alımıyla ülserlerin başladığını düşünmekte ise de, aftöz ülserlere topikal olarak belli yiyeceklerin uygulanmasıyla pozitif cilt reaksiyonları ve ağrı oluşmasına karşın, kontrollü çalışmalar yiyeceklerle RAS arasında bir ilişki göstermemiştir. Diyet uygulamaları, RAS de çok nadiren önemli düzeyde iyileşme sağlamaktadır.

RAS ile psikolojik faktörler veya stres arasındaki ilişkiyi gösteren veriler çok sınırlıdır. Bazı araştırmacılar, belirli kişilik özelliklerinin RAS de predispozan bir faktör olduğunu ileri sürmektedirler ancak veriler çelişkilidir. Benzer olarak, psikolojik stres ve oral ülser oluşumu arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

RAS i kadın hastaların az bir kısmında progesteron düzeyindeki değişikliğe bağlı olarak, mensüraif sik-

lusun luteal fazına uyan dönemde sıklık oral ülserler oluşmaktadır. Bu hastalarda RAS oluşumunun psikolojik faktörlerden bağımsız olduğu görülmektedir.

HÂS için tek bir etyolojik faktör olduğunu gösterir bulgu yoktur, ancak bir çok değişik faktörün predispozan olarak rol oynadığı görülmektedir.

Genetik Faktörler

RAS 1 bazı hastalarda ailesel eğilim gözlenmektedir. Pozitif aile anamnezi olan hastalarda RAS daha erken yaşta gelişmekte ve pozitif aile anamnezi olmayan hastalara oranla daha ağır semptomlar göstermektedir. RAS II anne ya da babaların çocuğunda tek yumurta ikizlerinin (çift yumurta ikizlerine oranla) ise her ikisinde birden RAS e rastlanma olasılığı normal popülasyona göre daha yüksektir.

Kuzey Avrupalı hastalar üzerinde daha önceleri yapılan HLA çalışmaları belli bir ilişki saptanamamıştır, ancak daha sonraki araştırmalarda İngiliz hastalarda HLA A2 ve AVV-29 sıklığında önemli olmayan bir artış gözlenmiştir. HLA-B12 nln anlamlı sıklıkta olduğu ileri sürülmüş ancak bu görüş diğer yazarlar tarafından desteklenmemiştir. HLA-DR2 (genellikle HLA-DR2/B12 halotipinde) ve RAS arasında önemli birliktelik gözlenmiştir ancak çalışma sadece 17 kişiyi içermektedir.

Güney Avrupa'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalar ufak farklılıkları açığa çıkartmıştır. Türk RAS li hastalarda önemli bir HLA ilişkisi gözlenmezken, Yunanlı hastalarda HLA A28, **DR2** ve DR5, Sicilyalı hastalarda ise HLA-DR7 anlamlı sıklıkta bulunmuştur. Bu antijen, özellikle **Bw21, DR7** halotip üzerinde taşındığında, bu hastalar için anlamlı bir faktör olmaktadır. Çinli hastalarda ise RAS HLA-DRw9 ile birlikte bulunmakta-
dır.

RAS ite HLA-B5 arasında negatif bir bağlantı olabilir ve bununla birlikte M 12 ve MT3 (HLA-DQ serileri) ünde RAS ile birlikte bulunmaması, RAS in Behçet sendromundan ayırt edilmesine yardımcı olur.

Bakteriyel Faktörler

Bazı araştırmacılar RAS oluşumunda bakteriyel faktörlerin rol oynadığını, özellikle oral streptokokların direkt patojen rol oynayabileceklerini ya da keratinositlerle kros-reaksiyon verecek antikor oluşumunu sağlayan antijenik uyarıma neden olabileceklerini ileri sürmüşlerdir. Verilerin çelişkili olmasına karşın RAS li hastalardan izole edilen, önceleri Ssanguis olarak tanımlanan L-formu sermaları Smitis grubundan olduğu saptanmıştır. RAS j1 hastalarda, streptokoklara karşı oluşan serum antikorları her zaman yüksek bulunmadığı gibi, kontrol gruplarıyla karşılaştırılan S.sariguis ve S mitis'e verilen lenfosit mitojenik yanıtları da daima önemli düzeyde farklı bulunmamıştır.

Virai Faktörler

Virüslerin, RAS oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. RAS in adenovirüs ile ilişkili olduğunu göste-

ren bir takım veriler ortaya »tur, ancak bunlar her yerde bulunabilen organizır ir ve RAS de adenoviruse karşı gelişmiş bir antikor yanıtı yoktur.

RAS li hastalarda influenza A veya B, para-Influenza veya sitomegalovirus antikor fitrelerinde de yükselme olmamaktadır. Ancak RAS de varisella-zoster virüs (VZV) antikor türelerinde dört katlık bir yükselme gözlenmektedir. Bu bulgu VZV ün etken olduğunu kesin olarak göstermemektedir, çünkü VZV, RAS ile birlikte görülebilen immün bozukluk sonucu reaktif olmuş olabilir.

Bazı RAS vakalarında, dolaşan mononükleer hücrelerin içinde herpes simpleks virüsü gösterilmiştir ancak HSV antijenleri lezyon dokusunda bulunmadığı için bir sonuca varmadan önce daha ileri, çalışmalar yapılmalıdır. Bundan başka, asiklovir gibi antiviral ajanlar HSV e karşı etkili olmakta ancak aynı şeyler RAS için söylenememektedir.

İMMÜNOLOJİK YÖNLERİ

RAS de lokal doku harabiyeti muhtemelen immünolojik mekanizmalara bağlı olarak gelişmekte ve patogeneizde son ortak yol olarak görülmektedir. Preülseratif evrede büyük granüler lenfositler (BGL) ve CD4+T lenfositlerden oluşan (yardımcı indükleyici hücreler) mononükleer infiltrasyon olmasına karşın, ülseratif dönemde lokal olarak CD8+T hücreleri (sitotoksik-baskılayıcı hücreler) baskındır. Erken ülseratif dönemde HLA I. ve II. grup antijenleri (özellikle HLA-DR) oral epitelin bazal ve lezyon çevresindeki tüm katlarındaki hücrelerde görülmektedir, bu MHC antijenleri spinal tabakada aktive olmuş mononükleer infiltrasyon için muhtemelen hedef rolündedir. Mononükleer hücreler spinal hücrelerle yakın ilişki içindedir ve bunlar ile nötrofiller harabiyet ve fagositoz yapabilirler. İyileşme döneminde ki inflamatuvar infiltrat içinde CD4+ler tekrar lokal olarak baskın hale gelirler.

Lokal immün reaksiyonu tetikleyici temel faktör tam olarak bilinmemektedir. Hücrelerce başlatılan immün reaksiyonlar her zaman bulunmamaktadır, erken hastalığın erken evresinde antikor-bağımlı hücresele toksite (ABHT)nin artması ve erken lezyonlarda ABHT'ye yolaçabilen BGL'in bulunması RAS'deki immünolojik olayın ABHT olduğunu düşündürmektedir. Bir grup araştırmacının RAS li bazı hastalarda dolaşan immün kompleksleri göstermesinden sonra immün-kompleks tarafından oluşturulan reaksiyon olduğu görüşü destek kazanmış, fakat RAS in en sık görülen tipi MİRAS de bu kompleksler her zaman gösterilememiştir. Ancak lezyondan alınan biopsi örneklerinde özellikle stratum spinosum tabakasında lokal olarak immün depozitler ve lökositoklastik veya immün-kompleks ile oluşan vaskülitte ait bulgular mevcuttur. Bunlar da spesifik olmayan immünooglobulinlerin ve komplemanların depolanmasına neden olabilirler.

Humoral immün yetmezlik, att benzeri ülserlere neden olabilir ancak RAS li hastaların pek çoğunda serum immünglobulin seviyeleri genellikle normaldir. Değişik gruplara mensup RAS'li hastaların hepsinde serum IgA, IgG, IgD ve IgE seviyelerinde yükselmeler bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar ise normal veya düşük immünglobulin düzeyleri saptamışlardır. Bu çalışmalar sonucunda serum immünglobulin düzeylerinde sabit bir değişme olmadığı anlaşılmıştır. Bazı hastalarda B2 mikroglobulin de olduğu gibi Cg serum düzeylerinde de artma bildirilmiştir, bu fenomen nonspesifik akut dönem yanıtını gösteriyor olabilir.

Üç RAS hasta grubunda son zamanlarda yapılan araştırmalarda periferik kanda CD8+T lenfosit sayımlarında değişme gözlenmesi nedeniyle immün sistemde bir defekt olabileceği düşünülmüştür. CD4+ün subgrupları içinde CD4+ 4B4+ (CDw 29, yardımcı-indükleyici) lenfositler artmıştır ve CD4+ 2H4 (CD4SR; yardımcı-indükleyici) hücreler sayısında azalma olmuştur. Aktif ve remisyondaki RAS dönemlerinde lenfosit alt gruplarında önemli değişiklikler yoktur, bu da ülserasyonlar arasındaki remisyon sürelerinin kısa olmasına bağlanabilir. Özellikle bazı RAS li hastalar da CD4/CD8 oranı normal veya düşük olduğu için, bu gözlemin önemi tartışmalıdır.

Bu nedenle RAS de immünolojik temeli açıklayan, tüm bulguları birleştirici bir sonuca ulaşılmamıştır. ABTH ve immün kompleksle ilgili olası reaksiyonlar lokal harabiyette önemli gibi gözükmemektedir, fakat bunların santral immünolojik defektlerden etkilenip etkilenmediği bilinmemektedir. Sonuç olarak bu immünolojik olayları başlatan tetikleyici faktör tam olarak bilinmemektedir, ve enfeksiyon kaynaklı olduğu kesin olarak kanıtlanamamıştır.

TEDAVİ

RAS için özgül ve güvenilir etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Tedaviyle semptomlar azalabilir, ancak rekürrensi tam olarak önleyebilmek mümkün değildir. Pek çok çalışmada hastalar plasebo ile düzelme göstermişlerdir. RAS in özellikleri düşünülecek olursa en çok etkilenen hastalarda bile semptomlar, sonunda azalma gösterecektir.

Sistemik hastalıklara bağlı ortaya çıkan RAS ler daha ayrıntılı inceleme ve uygun tedavi gerektirebilir. Bazı besin maddelerine bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen RAS lerde, hastalar diyetten fayda görebilir. Demir, B12 vit ve folik asit yetersizliklerinde yerine koyma değerli olabilir. Çinko-sülfat tedavisi etkili değildir.

Topikal kortikosteroidler RAS tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Çok çeşitli topikal kortikosteroidler kullanılabilir, hepside semptomları azaltabilir. Gerek hidrokortizon, gerekse triamsinolon preparatları adrenal supresyona neden olmazlar. Sistemik kortikosteroidler, azatioprine ile birlikte ya da tek başına nadiren endikedir.

Tablo 2. RAS tedavisinde kullanılan bazı ajanlar

Gargara	Klorheksidin glukonat Benzidamin hidroklorid Karbenoksolon disodyum
Topikal kortikosteroidler	Hidrokortizon hemisüksinat Triamsinolon asetonid Flusionold Betamethozon valerat Betamethozon-17-benzoat Flumethozon pıvovat Beklumethozon dipropionat
Antibiotikler	Topikal tetrasiklinler
İmmün modulatörler	Levamisol Transfer faktör Kolşisin Gammaglobulin Azotioprin
Diğerleri	Dapson Talidomid Sistemik çinko sülfat Mono amin-oksidad inhibitörleri Sodyum kromoglikat Etretinat Düşük enerjili lazer

Klorheksidin glukonat gargarası, RAS tedavisinde etkili gibi gözükmektedir. Muhtemelen sekonder Enfeksiyonu azaltmakta ve genellikle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanılmaktadır. Klorheksidin, ülserin süresini kısaltmakta, iki ülser arasındaki süreyi uzatmakta, ancak rekürrensleri önleyememektedir. Klorheksidin genellikle %0.2 lik gargara şeklinde kullanılır ancak %0.1 lik gargara veya %1 lik jelde etkilidir. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışma, RAS tedavisinde klorheksidin glukonat gargarasının plaseboya kıyasla çok az değeri olduğunu ortaya koymuştur.

Plaseboya üstünlüğü olmadığı gösterilen diğer bir gargara da benzidamin hidrokloriddir. Ancak bu preparat şiddetli RAS li olgularda ağrıda geçici bir azalmaya neden olur. Topikal tetrasiklinler ülserlerin şiddetini azaltırlar ancak, RAS rekürrens oranını değiştirmezler.

Bunlardan başka daha çok çeşitli tedavi yöntemleri vardır ancak nadiren kullanılmaktadır. Ülserlerin cerrahi olarak çıkarılması uygun değildir. Débride edilmesinin ise değeri tartışmalıdır. Düşük enerjili lazer tedavisi yararlı değildir.

Başlangıçta umut verici olmasına rağmen, tükrükteki peroksidaz sistemini güçlendiren terapötik yaklaşımlar etkili bulunmamıştır.

Levamisol kullanan hastalarda nadiren klinik düzelmeye gözlenmekle birlikte, subjektif şikayetlerde azalma tespit edilmektedir. Ancak bu ilacın olası yan etkileri kullanımını güçleştirmektedir. Transfer faktör, kolşisin, gamma globulin tedavisini ve etretinat'ın faydalı olabileceği düşünülmüştür. Fakat bu görüşün desteklenmesi

için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir. Aynı şekilde topikal u-interferonun HAS deki yararı tartışmalıdır.

Sodyum kromoglikat pastilleri semptomlarda hafif bir azalmaya neden olabilir. Yapılan bir çalışmada karbenoksalon sodyum gargarasının RAS şiddetini azalttığı gözlenmiştir. Ancak kesin bir karara varmak için daha fazla veriye gereksinim vardır.

Dapson'un, RAS benzeri lezyonları olan birkaç hastada oral lezyonları geriletmediği bildirilmiş ancak bu gruptaki hastaların klinik özellikleri yeterli düzeyde tanımlanmamıştır.

RAS li üç hastada monoamino-oksidad inhibitör tedavisinin remisyona sağladığı gözlenmiş, ancak klinik düzelmelerin psikolojik durumdaki değişiklikten çok diyetle bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.

Başlangıçtaki aksi görüşlere rağmen, Behçet sendromu ve urogenital ülserasyon tedavisindeki yararlı etkileri gözönünde bulundurulacak olursa, talidomid şiddetli RAS olgularında uygun bir tedavi olarak düşünülebilir. Daha önceki olgu bildirimleri ve çalışmalar talidomide İn şiddetli oral ülser süresini kısaltabildiği ve atakları önleyebildiğini ortaya koymuştur. Son zamanlarda yapılan çift-kor bir araştırma bu bulguları desteklemiş ve talidomidin HIV hastalığında görülen orofarin geal ülserlerin tedavisinde de etkili olduğunu göstermiştir. Günde 50 ile 400 mg arasında değişen dozlarda verilen talidomid 7-10 gün içinde MaRAS ve MiRAS'i remisyona sokabilmekte, yüksek dozlarda etki daha çabuk gözlenmektedir, ilaç kesildikten sonra gözlenebilen bulgular tam olarak aydınlanmamış ise de, talidomid kesildikten sonra yaklaşık 20 gün içinde tekrar ülser oluştuğu bildirilmiştir. Talidomidin uzun dönemdeki etkileri de tam olarak bilinmemekte, ancak hastaların çoğunda 6 hafta içinde nörolojik (özellikle uyuklama ve başağrısı) ve/veya gastrointestinal (konstipasyon ve/veya ağzı kuruluğu) sistem semptomları oluşmaktadır. Ancak bunlar genellikle tedavinin kesilmesiyle kaybolmaktadır. Talidomid tedavisi gören RAS li hastalarda periferik sensitif nöropati sık rastlanan bir bulgu değildir. Bu da kümülatif dozun 30-50 gr'ı geçmemesine bağlanabilir. Ancak HIV hastalığında, talidomide karşı bir hipersensitivite reaksiyonu oluşabilir. Talidomid özellikle kısa dönemde şiddetli RAS lerin kontrolünde etkili olabilir ancak uzun dönem yararlılığı hakkında daha fazla veriye gereksinim vardır.

Özet olarak, birçok patent İmmunomodulator ajan RAS üzerinde etkili olabilir, ancak bunların muhtemel yan etkileri gözönünde tutulacak olursa kullanımları sınırlanmaktadır. Bu ajanlar sadece topikal kortikosteroidler gibi lokal terapötiklere cevap vermeyen çok şiddetli RAS formlarında kullanılmalıdır.