

ARAŞTIRMALAR

Tedaviye Dirençli Rekürren Aftöz Stomatitte Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliği

EFFICIENCY OF PENTOXIFYLLINE IN TREATMENT OF INTRACTABLE RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Hatice ERDİ*, Gamze PIŞKİN**, Erbak GÜNEY***

* Yrd.Doç.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD.

** Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD.

*** Prol.Dr.Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD., ANKARA

Rekürren aftöz stomatit, sık görülen, günümüzde kesin tedavi yöntemi olmayan oral mukozanın ülserlerle karakterize hastalığıdır. Son yıllarda etyopatogenezinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığından söz eden yayınlar vardır. Bu immünolojik mekanizmaların baskılanması ile etkili olabilecek tedavi yöntemleri aranmaktadır. Çalışmamızda, pentoksifilin son zamanlarda gösterilen immünolojik etkilerinden yararlanılabileceği düşünülebilir tedaviye dirençli 15 rekürren aftöz stomatitli olguda Sacin etkinliği incelenmiştir. Bu amaçla hastalara 1. ay % 10 polividon iyotla ağız gargarası, 2. ay polividon iyotla gargara ve günde 3 kez 400 mg pentoksifilin, 3. ay yeniden sadece gargara verilmiş ve aylık ortalama aft sayıları karşılaştırılmıştır. Pentoksifilin tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre ortalama aft sayısında istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p<0.011$).

Anahtar Kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, Pentoksifilin

TKlin Dermatoloji 1996, 6: 57-61

Oral mukozada ağrılı ülserlerle karakterize bir hastalık olan rekürren aftöz stomatit (RAS), ilk kez Miculic ve Kümmel tarafından 1888 yılında tanımlanmış ve Hippocrates'in bütün oral lezyonları tanımlamak için kullandığı "aphthai" kelimesi ile adlandırılmış bir hastalıktır (1). Oral mukozanın en sık görülen hastalıklarından biridir. Toplumda yaklaşık her 5 kişiden birini etkilemesi ve etiyolojisi iyi saptanamamış diğer hastalıklarda olduğu gibi kesin bir tedavi yolunun bulunmaması nedeni ile hem hasta, hem de doktor açısından büyük önem taşımaktadır (2,3). Hastalığın etyopatogenez ile ilgili olduğu kadar, tedavi yöntemleri ile ilgili de çok çeşitli çalışmalar yapılmaktadır.

Geliş Tarihi: 09.04.1996

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Hatice ERDİ
Ankara ÜTF. Dermatoloji ABD, ANKARA

T Klin J Dermatol 1996, 6

SUMMARY

Recurrent aphthous stomatitis is a frequent ulcerative disease of oral mucosa that has no absolute treatment today. According to some literatures immunologic mechanisms play role on its etiopathogenesis. By suppressing these mechanisms, treatment may be possible in intractable cases. In this literature, we investigate the new defined immunological effects of pentoxifylline in this disorder on a group composed of 15 patients. During the 1st month of the investigation only 10 %polyvidon mouth wash is given. In the 2nd month, 400 mg pentoxifylline 3 times daily is added. After that, patients, again, used only mouth wash for another 1 month. Mean aphthous lesions were counted for each month. Significant lowering of aphthous lesions was seen after the pentoxifylline therapy ($p<0.011$).

Key Words: Recurrent aphthous stomatitis, pentoxifylline

T Klin J Dermatol 1996, 6: 57-61

Bu çalışmada RAS'li hastalarda oral pentoksifilin tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmaya Kasım 1995-Mart 1996 tarihleri arasında İbn-i Sina Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran 15 rekürren aftöz stomatitli hasta katıldı. Hastalığın tanısı klinik muayene bulguları ile konuldu. Hastalar aftöz stomatite eşlik edebilecek sistemik hastalıklar açısından değerlendirildi. Çalışmaya başlamadan önceki 1 ay içerisinde hastaların hiç bir tedavi almamış olmasına dikkat edildi. Çalışmanın sürdüğü 3 ay boyunca hastalar ayda bir kez görüldü. Tedavi boyunca her hastadan kendi takiplerini üstlenmeleri istendi. İlk ay hastaların %10 polividon iyot içeren gargarayı günde 4 kez kullanmaları önerildi. 2. ay topik tedaviye ek olarak yemeklerden sonra günde 3 kez 400 mg

57

pentoksifilin po. alınması istendi. 3. ay hastaların pentoksifilin tedavisini keserek yalnızca gargara ile tedaviye devam etmeleri sağlandı. Her tedavi haftasının sonunda çıkan atlları klinik tiplendirmeye göre sayarak çalışma için hazırlanan formlara kaydetmeleri istendi. 3 aylık izlem süresince oluşan klinik yanıtı değerlendirmek amacıyla iki eş arasındaki farkın önemlilik testi (paired t test) kullanıldı.

BULGULAR

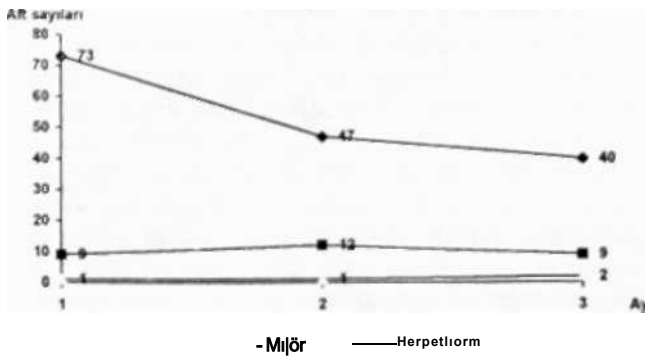
Çalışma grubu 5'i erkek, 10'u kadın 15 hastadan oluşturuldu. Olgulardan erkeklerin yaşları 23-40, kadınların yaşları 24-62 arasında değişiyordu. Erkeklerin yaş ortalaması 30.2±7.46, kadınların yaş ortalaması 35.2±11.94, tüm olguların yaş ortalaması ise 33.53±3.29 idi. Hastalık süresi 1-15 yıl (ortalama 4.6±4.42) arasında değişiyordu. Hastaların uzun süreli antiseptik gargara, topik triamsinolon asetonid, topik tetrasiklin, multivitamin preparatları ve kolşisin tedavisinden fayda görmedikleri öğrenildi. Kadın hastalardan bir tanesi ilk ay içinde hiç lezyonu olmaması nedeni ile

Tablo 1. Oral pentoksifilin aylık ortalama aft sayısına etkisi

	Pentoksifilin tedavisinden önce (1. ay)	Pentoksifilin tedavisi sırasında (2 ay)	Pentoksifilin tedavisinden sonra (3. ay)
Ortalama ait sayısı	5.93±4.51	4.29±2.43	3.04±3.30

Tablo 2. İstatistiksel değerlendirme

	t	p
1-2. ay	1.72	0.108 (p>0.05)
2-3. ay	0.99	0.342 (p>0.05)
1-3. ay	2.98	0.011 (p<0.05)



Şekil 1. Değişik aft tiplerinin pentoksifilin tedavisine yanıtının değerlendirilmesi.

çalışma grubundan çıkarıldı. Ortalama aft sayısı pentoksifilin tedavisinden önceki ayda 5.92±4.51 iken, tedavi sırasında 4.28±2.43, pentoksifilin kesildikten sonraki son izlem ayında 3.64±3.29 olarak belirlendi (Tablo 1). Pentoksifilin tedavisi öncesi ve sonrası ortalama aft sayısında anlamlı oranda azalma olduğu görüldü (Tablo 2). Tedaviden sonra minör aftların belirgin oranda azaldığı, majör ve herpetiform aftlarda değişiklik izlenmediği tespit edildi (Şekil 1). Tedavinin, aftların klinik tipi üzerine belirgin bir etkisinin bulunmadığı izlendi, iki kadın hastada gelişen ve ilacın yemeklerle alınması sonucu düzelen gastrointestinal yakınmalar dışında yan etki gözlenmedi.

TARTIŞMA

Rekürren aftöz stomatit, oral mukozanın yineleyici, ağrılı, çevresi kırmızı halo ile çevrili, yüzeysel nekrotizan ülserasyonlarıdır (2-5).

Hastalığın etiyolojisi açık değildir. Bazı hastalarda aile öyküsünün olması, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha sık görülmesi, aile öyküsü olanlarda semptomların daha ağır seyretmesi genetik bir yatkınlığın söz konusu olabileceğini düşündürmektedir (3,5). Ancak herhangi bir HLA subgrubu ile hastalığın varlığı ilişkilendirilememiştir (3). Son yıllarda hastalığın immünolojik mekanizmaları ile oluştuğuna ilişkin kanıtlar bulunmuştur. Bazı hastalarda dolaşan immün komplekslerin varlığı gösterilmiş, hatta lezyon biyopsilerinde stratum spinosumda immün depolanma saptanmış ve lökositoklastik ya da immün kompleks vaskülitinin söz konusu olabileceği söylenmiştir (3). Hastalığın erken dönemlerinde antikora bağlı hücreli sitotoksikitede artış olduğu bildirilmiştir (1,6,7). Yine son yıllarda da hastalarda CD4/CD8 oranının düşük olduğuna dair yayınlar vardır (3). Hastalığın oluşumunda çeşitli mikroorganizmaların rol oynadığı düşünülmüştür. Bu konuda yapılan ilk çalışmalarda Streptococcus sanguinis L formuna karşı oluşan antikorların, keratinositlerin antijenik determinantları ile çapraz reaktiviteleri sonucu hastalığın oluşumunda etken oldukları söylenmiş, daha sonra bu bakterinin Streptococcus mitis olduğu belirlenmiştir (3-5). Etiyopatogeneizde denovirüs ve herpes virüslerde suçlanmışsa da, kesin kanıtlar yoktur (3,5).

Sistemik hastalıklardan, Behçet hastalığı, Sweet sendromu, siklik nötropeni, immün yetmezlikler, HIV enfeksiyonu, çölyak hastalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Reiter hastalığı, demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği ile birlikteliği bilinmektedir (3,4). Progesteron artışına bağlı olarak premenstrüel dönemde siklik RAS oluşumunun görüldüğü kadın hastalar vardır (3). Stres ve traumanın predispozan olduğu söylenmektedir (5). Mukozal keratinizasyon artışının koruyucu olduğu, bu

yüzden sigara içenlerde hastalığın daha az görüldüğü bilinmektedir (3,5).

Hastalığın 3 klinik formu vardır. Minör aftlar genellikle dudaklar, bukkal mukoza ve dilde yerleşen, 1 cm'den küçük, 4-14 günde iyileşen lezyonlardır. Majör aftlar ise tüm oral mukoza alanlarını aynı oranda tutarlar, 1 cm'den büyüktürler ve iyileşmeleri 6 haftayı bulabilir. İyileşirken skatris bırakabilirler. RAS'ın en az görülen tipi herpiform aftlardır. Birleşme eğilimi gösteren çok sayıda minör aftların grup oluşturduğu lezyonlardır (3-5,8).

Lezyonlu alanlardan yapılan biyopsilerde ülser oluşmadan önce mononükleer tarzda olan infiltratta yardımcı T hücrelerinin (T4) arttığı, ülseratif lazda baskılayıcı T hücrelerinin (T8) belirlediği, iyileşme tarzında yine T4 hücrelerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarının nötrofillerinin aksine, bu hücrelerin kemotaktik fonksiyonları RAS'fe artmıştır (3,7).

Hastalığın topik tedavisinde gargaralar (klorheksidin glukonat, benzidamin hidroklorid, karbenoksolon disodyum, polividon iyot, vb.), topik kortikosteroidler (hidrokortizon hemisüksinat, triamsinolon asetonid, flusidonid, betametazon valerat, betametazon 17 benzoat, flumetazon pivolat, vb.), topik antibiyotikler (tetraiklin) kullanılmaktadır. Özellikle topik tedaviye dirençli olgularda kolşisin, levamizol, transfer faktör, gamma globulin, dapson, talidomid, çinko sülfat, MAO inhibitörleri ile çeşitli oranlarda başarı sağlandığını bildiren yayınlar vardır (3,5,8).

Pentoksifilin 1972'de intermitan klaukizasyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve 1984'de FDA onayı olarak ABD'de de yaygın kullanımına girmiştir (9). Teobromin, kafein ve teofilin ile benzer özelliklere sahip bir metilksantin derivativesidir (9,11). Ancak kardiyak etkileri diğer metilksantin derivelere azdır. Oral ve intravenöz uygulanabilmektedir. Hemen hemen bütün hastalıklarda 1200 mg/gün 3 doz halinde yemek sırasında verilir. Yan etkileri son derece azdır. En sık hazımsızlık, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalar ve daha az sıklıkla başağrısı gibi santral sinir sistemine ait bulgulara rastlanmaktadır (10).

Pentoksifilin son 10 yılın üzerinde en çok çalışılan lerapötik ajanlarından biridir (12). İlk yıllarda kan vizkozitesi, kan akışı, koagülasyon ve fibrinolitik üzerine etkileri dikkat çekmiş, bu yüzden vazoklüsit hastalıklarda (periferik ve serebral damar hastalıkları, trofik ve diabetik ülserler, iskemik kalp hastalığı, vb.) ve koagülasyon bozukluklarında (tromboflebit, transient iskemik atak, kriyoglobulinemi, vb.) kullanımları söz konusu olmuştur (10-15). Fibroblastların aktiviteleri üzerine inhibe edici etkileri bulunduktan sonra sistemik skleroz, morlea, keloid gibi bir çok hastalıkta uzun vadede

olumlu etkileri saptanmıştır (10,12,16,17). Son yıllarda özellikle immünolojik etkileri üzerinde durulmaktadır (10,12,18-20). Bu etkiler şöyle sıralanabilir:

1. Lökosit deformabilitesinde artış
2. Lökosit adhezyon ve agregasyonunda azalma
3. Polimorfonükleer lökosit süperoksit salınımında azalma
4. Polimorfonükleer lökosit degranülasyonunda azalma
5. Lökosit kemotaksisinde artma
6. Monosit TNF alfa üretiminde azalma
7. Lökosit TNF alfa yanıtında azalma
8. Lökosit İL 1 yanıtında azalma
9. Doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma

Pentoksifilin immünolojik etkilerinden yararlanılarak enfeksiyöz hastalıklarda (endotoksemi, septik şok, akut respiratuar disres sendromu, HIV enfeksiyonu, kronik furonküloz, bakteriyel menenjit, vb.), immün bozukluklarda (hiperimmünglobulin E sendromu, miyelodisplastik sendrom, graft versus host hastalığı, vb.), onkolojik hastalıklarda (genel durumu iyileştirme, metastazları önleme, radyasyon ve kemoterapinin etkisini artırma, vb.) başarıyla uygulandığına ilişkin yayınlar vardır (10,13,18-20). Bu immünolojik etkilerden dermalolojik olarak yarar sağlanmasına ilişkin çalışmalarda en çok kontakt dermatit ve vaskülitlerin üzerinde durulmuştur. Kontakt hipersensitivitede TNF alfa ve ICAM-1'i azaltan pentoksifilin efektör (azı inhibe etmektedir (21,22). Tedavilerinde pentoksifilin ile başarı elde edilen vasküler deri hastalıkları arasında nekrobiosis lipoidika diabetikorum, lökositoklastik vaskülit, poliarteritis nodoza, akut ve kronik pitiriazis likenoides, Kasabach-Merritt sendromu, jeneralize granüloma annulare, livedo vaskülit, Schamberg purpurası ve Kawasaki hastalığı vardır (9-11, 23-28).

İlk kez 1993'te Pizarro ve arkadaşları RAS'ta pentoksifilin tedavisinin etkin olabileceğine değinmişlerdir (29). VVahba-Yhav 6 RAS'li hastasında günde 3 kez 400 mg pentoksifilin tedavisi ile başarılı sonuçlar elde etmiştir. 1 aylık pentoksifilin tedavisinden sonra 9 ay-3 yıl izlediği 3 hastasından uzun dönemde pentoksifilin terapötik etkisinin devam ettiğini savunmuştur (30).

RAS'te, lamina propriada yoğun nötrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu olduğu ve bazı olgularda histolojik olarak vaskülit bulgularına rastlanabildiği bilinmektedir (3,30). Hastalığın oluşumunda bir çok immünolojik mekanizmanın bir arada rol aldığı açıktır (1,3,6,7). Pentoksifilin de sadece polimorfonükleer lökositlerde değil, mononükleer hücrelerde de baskılayıcı bir çok özellikleri gösterilmiştir

(10. 12). Yine RAS'te doğal öldürücü hücre aktivitesinin, lenkokin salınımının ve lenfosit sitotoksitesinin de arttığı gösterilmiştir (1,7). Pentoksifilinin bu immünolojik fonksiyonları azalttığı göz önüne alındığında, vaskülitlerin tedavisindeki yararlanımın, RAS'te de sağlanabileceği düşünülmüştür.

RAS tedavisinde pentoksifilin kullanımı ile ilgili VVahba-Yahav'ın çalışmasında olduğu gibi çalışmamızda da daha büyük bir hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir başarı elde edilmiştir. Özellikle minör aftlarda tedavi daha etkili görünmektedir. Ancak majör ve herpetiform aftlar üzerine pentoksifilin etkisinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için hasta sayısının artırılarak daha uzun süre takip edilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

VVahba-Yahav ve arkadaşlarının gözlemlediği ilginç bir nokta da 1 aylık pentoksifilin tedavisinden sonra uzun süre izledikleri hastalarında supresyonun devam ettiğini gözlemledir (30). Bu bulgu, pentoksifilinin vaskülitler üzerindeki kısa süreli yararından farklıdır (9. 23-25).

Göreceli olarak küçük bir hasta grubuyla çalışılmasına rağmen tedaviyle elde edilen belirgin başarı, yan etkilerin azlığı ve ilacın hastalar tarafından tolerasyonundaki kolaylık, bazen son derece inatçı seyredabilen ve yaşam kalitesi üzerinde de olumsuzluklara neden olabilen RAS'te ümit vericidir. Daha büyük hasta grupları ile kısa dönem pentoksifilin tedavisinin uzun dönemde etkilerinin incelendiği çalışmalar bu tedaviyi güç hastalığın kontrolünde yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol* 1977; 69(6): 499-506.
2. Arnold LA, Odom RB, James WD. Diseases of the skin. 8th ed. Philadelphia. WB Saunders Co, 1990: 938-40.
3. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. Current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
4. Antoon JW, Miller RL. Aphthous ulcers-a review of the literature on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *JADA* 1980; 101: 803-8.
5. Burns RA, Davis WJ. Recurrent aphthous stomatitis. *Am Fam Physician* 1935; 32: 99-104.
6. Rogers RS, Sams WM, Shorter RG. Lymphocytotoxicity in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1974; 109: 361-3.
7. Gadol H, Grrenspan CI, Hoover J, Olson A. Leucocyte migration inhibition in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14(2): 121-32.
8. Katz J, Langevitz P, Shemer J, Barak J, Livneh A. Prevention of recurrent aphthous stomatitis with colchicine. An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 459-61.
9. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) therapy for the vasculitis of atrophic blanche. *Arch Dermatol* 1986; 122: 380-1.
10. Samlaska CP, Wingfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(4): 603-21^
11. Sauer GC. Pentoxifylline (Trental) therapy for vasculitis of pityriasis lichenoides et varioliformis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1487.
12. Ely H. Is pentoxifylline the drug of decade? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 639-42.
13. Dion MW, Hussey DH, Doombos JF, Vigliotti AP, Wen B, Enderson B. Preliminary results of a pilot study of pentoxifylline in the treatment of late radiation soft tissue necrosis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 19: 401-7.
14. Velanovich V, Fahey MJ. Treatment of ischemic leg ulcers with pentoxifylline: A case report and theoretical consideration. *Ann Plast Surg* 1990; 25: 58-62.
15. Angelides NS, Weilver CA. Effects of oral pentoxifylline therapy on venous lower leg ulcers due to deep venous incompetence. *Angiology* 1989; 27: 752-63.
16. Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits the proliferation of human fibroblasts derived from keloid, scleroderma, and morphea skin and their production of collagen, glucosaminoglycan and fibronectin. *Br J Dermatol* 1990; 123: 339-46.
17. Berman B, Duncan MR. Pentoxifylline inhibits normal human dermal fibroblast in vitro proliferation, collagen, glucosaminoglycan, and fibronectin production, and increases collagenase activity. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 605-10.
18. Zabel P, Schabe FK, Schlaak M. Inhibition of endogenous. TNF formation by pentoxifylline. *Immunobiol* 1993; 187: 447-63.
19. Thanhauser A, Reiling N, Bohle A, Toellner M, Duchrow M, Scheel D, Sahlüter C, Ernst M, Fied D, Ullner AJ. Pentoxifylline: A potent inhibitor of IL2 and INF gamma biosynthesis and BCG induced cytotoxicity. *Immunology* 1993; 80: 151-6.
20. Ely H. White blood cells as mediators of hyperviscosity induced tissue damage in neutrophilic vascular reactions. Therapy with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20(4): 677-80.
21. Schwarz T, Schwarz A, Krom C, Luger TA. Pentoxifylline suppresses allergic patch test reactions in humans. *Arch Dermatol* 1993; 129: 513-4.
22. Schwarz A, Krom C, Trautinger F, Aragone Y, Neuner P, Lenger T, Schwarz T. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993; 10(4): 549-52.

23. Wahba-Yahav AV, Zion M. Schamberg's purpura: Association with persistent hepatitis B surface antigenemia and treatment with pentoxifylline. *Cutis* 1994; 54: 205-6.
24. Calderon MJ, Langa N, Aguirre A, Diaz-Perez JL. Successful treatment of cutaneous PAN with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 1993; 128(6): 706-8.
25. Ely H, Bard JW. Therapy of livedo vasculitis with pentoxifylline. *Cutis* 1988; 42: 448-53.
26. Noz KC, Korstanje MJ, Vermmer BJ. Ulcerating necrobiosis lipoidica effectively treated with pentoxifylline. *Clin Exp Dermatol* 1983; 18: 78-9.
27. Rubel DM, Wood G, Roses R, Jopp-McKay A. Generalized granuloma annulare successfully treated with pentoxifylline. *Australas J Dermatol* 1993; 34: 103-8.
28. Prost Y, Teillac D, Bodemer C, Enjolras O, Nikoul-Felute C, Prost D. Successful treatment of Kasabch-Merritt syndrome with pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 854-5.
29. Pizarro A, Herrany P, Ferrer M, Casado M. Recurrent oral aphthosis treated with pentoxifylline. *Med Clin Barch* 1993; 101(6): 237.
30. Wahba-Yahav AV. pentoxifylline in intractable recurrent aphthous stomatitis: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(4): 680-2.