

Rekürren Aftöz Stomatitli Hastalarda Pentoksifilin Tedavisinin Etkinliği

EFFECTIVENESS OF PENTOXIFYLLINE TREATMENT IN PATIENTS WITH RECURRENT APHTOUS STOMATITIS

Derya TEKEŞ*, Kemal TEKEŞ*, Kadriye KOÇ**, Işık KILIÇ***, Lütfiye ERSOY***

* Uz.Dr..TC Sağlık Bakanlığı Ordu Devlet Hastanesi (TC Sağlık Bakanlığı Haseki Devlet Hastanesi). ORDU

** 17.1 N. 10 Sağlık Bakanlığı Haseki Devlet Hastanesi.

*** Doç.Dr.TC Sağlık Bakanlığı Haseki Devlet Hastanesi. İSTANBUL

Özet

İnatçı 11-iS'li hastalarda pentoksifilin etkinliğini araştırmak amacıyla 29.1.1996-29.7.1996 tarihleri arasında Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran 30 RAS'li hasta tek kör plasebo kontrollü pentoksifilin çalışmasına alındı. Tüm hastalara ilk bir ay boyunca lokal tedavi verildi ve bazal aft sayıları saptandı. Sonraki ikinci ay 20 hastaya 16 kadın, 4 erkek oral pentoksifilin 3 x 400mg.gün. 10 hastaya nişasta içeren plasebo kaşeleri 3x1 verildi. Üçüncü ay tedavi kesikli ve hastalar 1 ay takip edildiler. Pentoksifilin alan bir hasta yan etki nedeni ile tedaviye devam etmedi. Son iki ayda da bazal aft sayıları kaydedildi. Her iki grubu istatistiksel olarak Student t testi kullanarak karşılaştırdığımızda pentoksifilin alan grupta pentoksifilin lokal tedaviye üstünlüğü p<0.02 ile anlamlı bulundu. Oysa ki plasebo alan grupta plasebo ile lokal tedavi arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı. Sonuç olarak HAS tedavisinde pentoksifilin etkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Rekürren aftöz stomatit, Pentoksifilin

T Klin J Dermatol 1999, 9:61-64

Rekürren aftöz Stomatitis (RAS), çocukluk veya adolesan çağdan itibaren başlayan her biri iyileşmeden önce 1-4 hafta kadar süren rekürren ülser atakları ile karakterizedir. Aft tipik olarak küçük yuvarlak veya oval, keskin sınırlı, eritematöz bir halo ile çevrili, sarı gri bir zemine sahip bir ülserdir (1-4). Hastalığın ismindeki rekurrent kelimesi, diğer kısa süreli veya kalıcı primer ve sekonder ülselerden ayırdedilmesi bakımından çok önemlidir (4). Hastalık benign olmasına rağmen inatçı

Geliş Tarihi: 02.02.1998

Yazışma Adresi: Dr.Derya TEKEŞ
TC Sağlık Bakanlığı Ordu Devlet Hastanesi
ORDU

ir Klin J Dermatol 1999, 9

Summary

We conducted a single-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy of pentoxifylline in the treatment of recurrent aphtous stomatitis in thirty patients. All patients were applied local treatment during first month and basal apht number was determined. 20 patients (16 female, 4 male) were applied oral pentoxifylline 3 x 400 mg/day and 10 patients were applied placebo (containing starch) capsule 3x1 during second month. Treatment was stopped at third month and all patients were followed up for one month. The improvement in the group receiving pentoxifylline was found to be significantly better than that of the group receiving placebo and local treatment (p<0.02). However there wasn't any statistically significant difference between the placebo group and the group treated locally, it seems that pentoxifylline is a good alternative in the treatment of recurrent aphtous stomatitis.

Key Words: Recurrent aphtous stomatitis, Pentoxifylline

T Klin Dermatoloji 1999, 9:61-64

ağrı ve ülserler hastayı psikolojik strese sokmakta ve günlük aktivitede performansını düşürmektedir. Hastalığın nedeni anlaşılmasından dolayı tedavide bir çok ajan savunulmasına rağmen tek ve güvenli bir tedavi konusunda bir fikir birliğine varılamamıştır.

Tedaviye dirençli ve zor iyileşen RAS'li bazı hastalar eski lezyonlar iyileşirken yeni lezyonlar geliştirebilirler. Bu hastalarda topikal tedavi ya az etkilidir ya da sistemik tedavi gereklidir. Kortikosteroidler, dapson, kolşisin ve talidomid hastalığın aktivitesini baskılayabilir ancak bunların hiç biri kür oluşturamaz ve bu ilaçların hepsi potansiyel olarak toksiktir. Pentoksifilin ise, ciddi yan etkileri genel olarak az olan bir ilaçtır ve hem in vit-

ro hem de in vivo anti-enflamatuvar etkilere sahiptir (1.5). Literatürü gözden geçirdiğimizde pentoksifilin ile tedavi edilmiş RAS 'li hastaların tedavi sonrasındaki izlenilerinde de remisyonda kaldıklarını gördük. Ancak bu çalışmalar az sayıda hasta üzerinde ve kontrolsüz çalışmalar şeklindeydi. Bu nedenle inatçı RAS'li hastalarda pentoksifilin kullanımını içeren tek kör plasebo kontrollü bir çalışmaya yaptık.

Materyel ve Metod

RAS tedavisinde tek kör plasebo kontrollü pentoksifilin çalışmasına 29.1.1996-29.7.1996 tarihleri arasında Haseki Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne başvuran RAS'li hastalar arasında;

1. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet, hastalığı tanısı olmayan olgular,
2. Demir eksikliği saptanmayan olgular,
3. Daha önce uygulanan sistemik ve lokal tedavilere direnç gösteren olgular.
4. Sık rekürrens gösteren (en az 7 gün ara ile) olgular çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya 6 erkek, 24 kadın RAS olgusu dahil edildi. Hastaların yaşları 17-60 arasındaydı. Hastalık süresi ortalama 7,3 yıldır (Tablo 1). Çalışma her hasta için ayda bir kontrol olmak üzere 3 ay sürdü, ilk vizitte hastalardaki aft sayısı kaydedildi ve ilk 1 ay boyunca terapötik etkisi olmadığı bilinen bir gargara verildi. Hastalara 3 ay boyunca her Pazartesi ağızlarındaki aftları saymaları ve kaydetmeleri söylendi. Bir ayda sayılan aftlar toplanıp pazartesi sayısına bölünerek her hasta için bazal aft sayısı tespit edildi. 2.ay 4'ü erkek 16'sı kadın olmak üzere 20 hastaya günde 3 kez 4ÜOmg pentoksifilin verilirken, 3'ü erkek 7'si kadın olmak üzere 10 hastaya da günde 3 kez nişasta içeren kaşeler verildi. 3.

ay tüm tedaviler kesildi ve 3. ayın sonunda hastalar aft sayısı, rekürrens ve süre açısından sorgulandı.

Bulgular

Araştırma sonucunda pentoksifilin alan 20 hastalık grupta, tedavi kesildikten 1 ay sonra (3. ayın sonunda) 16 hastanın bazal aft sayısında azalma saptanırken, bu hastalardan 4'ünde tanı remisyona elde edildi. 2 hastanın bazal aft sayısında değişiklik saptanmadı. 1 hastanın bazal aft sayısında artış kaydedildi, Pentoksifilin alan bir hasta, tedavinin 3. gününde baş dönmesi, bulantı ve şişkinlik şikayetleri nedeniyle tedaviyi yarım bıraktığından değerlendirmeye alınmadı (Tablo 2).

Pentoksifilin kullanan 20 hastalık grupta ortalama aft sayısı 2.62 ± 2.01 (SD) iken 3. ayın sonunda 1.27 ± 0.14 olarak, plasebo alan grupta ise ortalama aft sayısı 1.84 ± 0.68 iken 1.91 ± 0.86 olarak saptandı (Tablo 3).

Her iki grubu istatistiksel olarak Student t testi kullanılarak karşılaştırdığımızda pentoksifilin alan grupta pentoksifilin lokal tedaviye üstünlüğü $p < 0.02$ ile anlamlı bulundu. Oysaki plasebo alan grupta plasebo ile lokal tedavi arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmadı.

Tartışma

RAS etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamış olan, oral mukozanın en sık görülen ülseratif hastalıklarından biridir. Günümüze değin uygulanmış olan ve halen uygulanmakta olan lokal ve sistemik tedavilerin hiçbiri hastalarda tanı bir remisyona oluşturmadığı gibi, sistemik olarak kullanılan ilaçların bazılarının ciddi toksik yan etkileri vardır. Tedavide amaç yarar-zarar oranını en yüksek düzeyde tutarak uzun remisyona periyotları sağlayacak en etkili yöntemi seçmek olmalıdır. RAS tedavisine yönelik literatür araştırmalarımızda RAS tedavisinde pentoksifilin ile ilgili Wahba-Yahav'm yaptığı yalnız bir yayma rastladık. Wahba-Yahav inatçı RAS'i olan 6 hastada pentoksifilin tedavisi uygulamış ve bu çalışmanın sonucunda pentoksifilin hem tedavi edici hem de hastayı uzun süre remisyonda tutan bir ilaç olduğunu iddia etmiştir (3). Biz de bu çalışmadan yola çıkarak 30 RAS'li hasta üzerinde tek kör plasebo kontrollü bir araştırma planladık. Araştırma sonucunda pentoksifilin alan 20 hastalık grupta, tedaviden 1 ay sonra

Tablo 1. Olguların cinsiyet ve yaş ortalamaları:

Cins	Olgu sayısı	Pentoksifilin verilenler	Plasebo verilenler	Yaş ortalaması
Kadın	23	16	7	29,78
Erkek	7	4	3	35,28
Toplam	30	20	10	31,06

Tablo 2. Olguların lokal tedavi, pentoksifilin tedavisi esnasında ve pentoksifilin sonrasında aylık ortalama aft sayıları

Olgu	Cins	Yaş	Pentoksifilin öncesinde	Pentoksifilin enasında	Pentoksifilin sonrasında
RK	K	26	10	4	0
YE	K	36	3	1	1.25
MÜ	K	32	1.4	0.25	0
DT	K	20	1.25	1	0.25
NB	K	18	3.4	0.2	3.25
NA	K	40	2	1.2	1
AT	K	33	2	3	1
GA	K	18	1	0.5	0
EA	K	42	3	3	1
GG	K	25	1.5	2.5	1
ŞA	K	32	1.75	1.25	1
AK	K	21	2	0.5	0.5
KY	K	27	3	3	3
FG	K	18	3	1.5	1.5
ZO	K	33	2.6	3.2	2
*GK	K	30	4.25		
HY	E	17	3.8	3.8	3.25
TŞ	E	20	1	1	1
NG	E	60	2.6	1	3.2
RS	E	26	1.4	0.25	0
		Ortalama aft sayısı	2,62	1,69	1,27
		Standart Devlasyortt	2,01	1,27	1,14

"": kadın, E: erkek, *yan etki nedeni ile tedavisi kesilen olgu değerlendirme dışı tutuldu. Student t testine göre $t=2,57$, $t>2,42$ $p<0,02$ ile anlamlı.

Tablo 3. Olguların lokal tedavi, plasebo tedavisi esnasında ve plasebo sonrasında aylık ortalama aft sayıları

Olgu	Ons	Yas	Lokal tedavi enasında	Plasebo enasında	Plasebo sonrasında
EA	K	41	3	3.25	3.25
ZA	K	38	1	1.8	1.6
SV	K	41	2.5	3	2.6
MT	K	21	1.75	1.5	2
NA	K	39	1.5	1	1.2
SG	K	36	2	1.75	1.5
PÇ	K	17	2	1	1.75
HT	E	48	1	0.5	0.75
DK	E	42	1.2	1	1.2
RI-	E	34	2.5	2.6	3.25
		Ortalama aft sayısı	1.84	1.74	1.91
		Standart Deviasyon ±	0,68	0,93	0,86

Student t testine göre $t=0,405$ ile $p>0.50$ ile anlamsız.

16 hastanın bazal aft sayısında azalma saptanırken, bu hastalardan 4'ünde tam remisyona elde edildi. 2 hastanın bazal aft sayısında değişiklik saptanmadı. 1 hastanın bazal aft sayısında artış kaydedildi. 1 hasta ise gastrik yan etki nedeni ile tedaviye devam etmedi. Bu sonuçları plasebo alan grupla

karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük ($p<0.02$) bulduk. Wahba-Yahav'ın 6 hastalık pentoksifilin çalışmasında ise 6 hastada tedaviden lay sonraki dönemde aft sayıları azalırken bu hastaların 3'ünde tam remisyona elde edilmişti. Bu sonuç istatistiksel açıdan çok anlamlıydı

($p < 0,001$). Bu hastalardan 3'ü uzun dönem izlenmiş ve birinde 9 ay hiç ait saptanmamıştı. 2 yıl izlenen bir hastada ise tedaviden sonraki 6. ayda hafif rekürrens saptanmıştı. 14 ay izlenen diğer bir hastada ise yine 6. ayda orta derecede bir epizot olmuştu (3). Bulunan sonuçların bizim sonuçlarımızdan daha başarılı olmasının nedenini olgu sayımızın daha fazla olmasına bağladık.

Pentoksifilinin RAS'de etki mekanizması açık değildir. RAS'de hispatolojik olarak lamina propria nütrofil ve mononükleer hücre infiltrasyonu vardır (6). RAS'ın etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda artmış nütrofil ve monosit kemotaksisi; monosit-makrofaj kaynaklı sitokinler, IL-2 düzeyinde artış; IF γ düzeyinde artış, TNF düzeyinde artış, T $_H$ /T $_S$ oranında azalma, lezyonlu bölgede stratum spinosumda IgG, IgM, C3 ve C4 birikimi gösterilmiştir. Yine son zamanlarda naturel killer (NK) hücre aktivitesi, lenfokin üretimi ve lenfosit sitotoksitesinin artması gibi lenfosit fonksiyonundaki bir çok değişiklikler RAS'lı hastalarda rapor edilmiştir. Teofilin, teobromin ve kafeine benzer özellikleri olan bir metil ksantin derivativesi pentoksifilin, lökosit kemotaksisinde ve monosit kaynaklı TNF üretiminde azalma, interlökin 1 ve TNF'e lökosit cevabında azalma, antijen spesifik T ve B lenfosit aktivasyonunu inhibe etme, NK hücre aktivitesini azaltma etkileri olan bir ilaçtır (4,7-i 0).

RAS'in etyopatogenezini ve pentoksifilinin etki mekanizmasını karşılaştırdığımızda, pentoksifilinin RAS'deki immünolojik değişiklikleri düzeltebilecek özelliklere sahip olduğunu görmekteyiz. Yaptığımız çalışma sonucunda RAS'li hastalarımızdaki klinik iyileşme ve bazılarındaki tam remisyonunun pentoksifilinin bu etki mekanizması ile olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak, pentoksifilin, hücrel membran akışkanlığında iyileşme, immün modülasyon, fibrinolitik stinülasyonu, antikoagülan etkiler ve fibroblast fizyolojisinde değişme etkileri ile farklı far-

makolojik etkilere sahip bir metilksantin derivativesidir (10). İn vivo, in vitro ve hayvan çalışmalarında sistemik hastalıklarda oc-TNF üretimi ve etkilerinin bir indikatörü olarak büyük ümit vaat etmektedir (4).

Pentoksifilinin yan etkileri azdır ve geniş bir terapötik aralığa sahiptir (1200-2200nıg/gün). RAS tedavisinde etkili olduğu, inatçı olgularda güvenle kullanılabileceği, ancak nüks ve remisyon açısından takip süresi daha uzun olan çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Scully C. The oral cavity. Recurrent aphthous stomatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJ, eds. Vol 4, Chapter 66, Text book of dermatology. Blackwell scientific publication, 5th ed. 1993: 2689-760 (Rook-Wilkinson-Ebling).
2. Disorders of the mucous membranes. In: Arnold ML, Odom RB, James WD, eds. Andrews' Diseases of the skin Clinical dermatology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1990: 938-9393 ~"
3. Porter RS, Scully C. Aftöz stomatitlerin etyopatogenez ve tedavisine genel bir bakış. Turk J Dermatol 1992; (2) 103-7,
4. Archard HO. Disorders of the mucocutaneous integument. in Dermatology in general medicine. Edited by Pitzpalrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KT. Vol 2. Chapter 101. New.
5. Wahba-Yahav AV. Severe idyopatic recurrent aphthous stomatitis: Treatment with pentoxifylline. Acta Derm-Venerol 75 (1995) (2), 157.
6. Erhan E, Cüreoğlu S, Önlü Y, Tekrarlayıcı aftöz stomatit, Türk Otolaringoloji Arşivi 1993; 31:240-4.
7. Savage NW, Nohanonda R, Seymour G.I, Bryson G.J, Collins R.I. The proportion of supressor-incder t lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis. J. Ora! Pathol 1988; i7: 293-7.
8. Hanına T. Electron microscopic study on the pathogenesis of recurrent aphthous ulceration as compared with Behcet's syndrome. Oral Surg, i 976; 41: 366-7.
9. Bagg J, Williams BD, Amos N, Dagalis P, Walker DM. Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol 1987; 16: 43-56.
10. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. J am Acad Dermatol 1994; 30: 603-21.