

Rekürren Aftöz Stomatit Etyolojisinde Sistemik İlaçlar

Ulviye Atılganoğlu, Özlem Su, Aslı Turgut Erdemir,
Sıla Şeremet Erdoğan, Halide Ufacık

Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği

Özet

Rekürren aftöz stomatit (RAS) oral mukozanın ağrılı, tekrarlayan ülseriyle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Sık görülen ve klinik özellikleri son derece iyi tanımlanan bu lezyonların etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. RAS etyolojisinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Sistemik ilaç kullanımına bağlı gelişen aftöz stomatitle ilgili olarak son zamanlarda olgu bildirimleri bulunmaktadır. Bu çalışma RAS etyolojisinde sistemik ilaçların olası rolünü araştırmak amacıyla planlandı. RAS şikayeti ile polikliniğimize başvuran 80 olgu çalışmaya alındı ve sağlıklı 80 kişi de kontrol grubu olarak değerlendirildi. Olguların klinik özellikleri belirlenerek, ilaç kullanımı sorgulandı. Çalışmamız non-steroid antiinflamatuvar ($p<0,01$), analjezik ($p<0,01$), myorelaksan ($p<0,01$), antibiyotik ($p<0,05$) kullanımı ve RAS gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişkiyi gösterdi.

Daha önceki olgu bildirimleri ve kontrollü yapılan bir çalışma ile bizim çalışmamız non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla aftöz ülserler arasında gerçek bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir. Biz beta blokerlerin rolünü saptayamadık. Çalışmaya aldığımız hastaların pek azının beta bloker kullanıyor olması bu durumu açıklayabilir. Sorumlu ilaçların kesilmesi iyileşmeyi sağlayacağından bu sonuçlardan tedavide yararlanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Aftöz stomatit, sistemik ilaçlar

Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, Erdoğan SŞ, Ufacık H. Rekürren aftöz stomatit etyolojisinde sistemik ilaçlar. Türkderm 2006;40(2):60-62

Summary

Background and Design: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is a chronic inflammatory disease of the oral mucosa that is characterized with painful recurrent ulcers. Although it is relatively common and well-defined the etiology and pathogenesis is unknown. The etiology of RAS is multifactorial. Aphthous ulcers resulting after systemic drug use have been published recently.

Materials and Methods: This study is designed for searching the probable role of systemic drug use in the etiology of RAS. Eighty patients with RAS who applied to our clinic and eighty healthy persons were studied. Clinical features were determined and medications taken were questioned.

Results: Our study showed an association between non-steroidal antiinflammatory drugs ($p<0,01$), analgesics ($p<0,01$), myorelaxants ($p<0,01$), antibiotics ($p<0,05$) use and RAS.

Conclusion: Previous case reports, a case control study and our study suggest a real link between non-steroidal antiinflammatory drugs and aphthous ulcers. Our study did not confirm a role of beta-blockers. The reason of this result may be the limited number of patients who were using these drugs.. All these data could be beneficial for treatment of patients with RAS, as healing may occur when the responsible drugs are discontinued.

Key Words: Aphthous stomatitis, systemic drugs

Atılganoğlu U, Su Ö, Erdemir AT, Erdoğan SŞ, Ufacık H. Systemic drugs in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. Türkderm 2006;40(2):60-62

Rekürren aftöz stomatit (RAS) oral kavitenin en sık görülen ülseratif hastalığıdır¹. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte birden çok faktörün etkisi ile oluştuğu düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar RAS'ın bir immün sistem fonksiyon bozukluğuna bağlı geliştiğini

öne sürmektedirler². Agranülositoz, klinik nötropeni, klinik enflamatuvar barsak hastalıkları, gluten enteropatisi, B vitamini eksiklikleri, HIV hastalığı gibi sistemik hastalıklara eşlik edebilir. Bunun dışında stres, travma, demir, folat ve B12 vitamini eksiklikleri ile beraber ola-

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Ulviye Atılganoğlu, Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği
uatılganoğlu@yahoo.com **Alındığı tarih:** 26.09.2005 **Kabul tarihi:** 01.03.2006

bilir^{1,3}. Son zamanlarda ilaca bağlı gelişen RAS ile ilgili birçok yayın bulunmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2002 - Ocak 2004 tarihleri arasında RAS şikayeti ile polikliniğimize başvuran 80 olgu çalışmaya alındı. Olgular yaş, cinsiyet, RAS süresi, sıklığı, büyüklüğü, ailede RAS hikayesi, eşlik eden bulgular, diş problemleri, sigara içiciliği, aft çıkışı ile uyumlu sistemik ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Serum demir, B12 vitamini, folik asit ve çinko değerleri çalışıldı. Behçet hastalığı veya şüphesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu olarak belirlenen sağlıklı 80 kişi de ilaç kullanımı açısından sorgulandı ve hastalık grubu ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için Ki kare testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 61'i kadın, 19'u erkek, yaş ortalaması 36'ydı. RAS öyküsü bulunan tüm olguların muayene sırasında 40'unda minör, 10'unda majör aft varken, 30'unda aft saptanmadı. Çalışma grubumuzda saptanan etyolojik faktörlerin dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir. Olguların 53'ünde (%66,25), RAS başlangıcından itibaren aralıklı olarak değişik ilaç kullanımı tespit edildi. 29 olgu tek, 14 olgu iki, 6 olgu üç, 1 olgu dört, 3 olgu da beş ilaç kullanmaktaydı. En sık saptanan ilaçlar gruplandırılarak değerlendirildi. Sıklık sırasıyla 20 olguda (% 33,7) nonsteroid antiinflamatuarlar (NSAI), 19 olguda (%35,8) analjezikler, 7 olguda (%13,2) myorelaksanlar, 10 olguda (% 18,8) antibiyotikler, 5 olguda (%9,4) antidepresanlar, 5 olguda (%9,4) hormon preparatları, 3 olguda (% 5,6) beta blokerler, 3 olguda (% 5,6) bronkodilatörler, 3 olguda (% 5,6) antidiabetikler, 2 olguda (% 3,7) H2 reseptör bloker-

leri, 2 olguda (% 3,7) Ca kanal blokerleri, 2 olguda (% 3,7) nitritler saptandı. Ayrıca bireysel, farklı gruplardan tek tek ilaç kullanımları kaydedildi. Kontrol grubundakilerin 42'si kadın, 38'i erkek, yaş ortalamaları 38'di. Otuz iki kişide ilaç kullanımı vardı.

Yirmi üç kişi tek, 7 kişi iki, 2 kişi üç ilaç kullanmaktaydı. Sıklık sırasıyla 7 kişi (% 2,8) NSAI, 6 kişi (% 18,7) analjezik, 3 kişi (% 9,3) antibiyotik, 3 kişi (% 9,3) antikoagulan, 3 kişi (% 9,3) hormon preparatı, 2 kişi (% 6,2) betabloker, 2 kişi (% 6,2) antidiabetik, 2 kişi (% 6,2) bronkodilatör, 2 kişi (% 6,2) H2 reseptör blokeri, 1 kişi (% 3,1) myorelaksan kullanmaktaydı. Bunlara ek olarak tek ilaç kullanıcıları da tespit edildi. Her iki grupta saptanan ilaçların dağılımı Şekil 1'de gösterilmektedir.

Ki kare testi ile yapılan karşılaştırmada olgu grubunda nonsteroid antiinflamatuar ($p<0,01$), analjezik ($p<0,01$), myorelaksan ($p<0,01$) ve antibiyotik ($p<0,05$) kullanımı kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur (Tablo II).

Tartışma

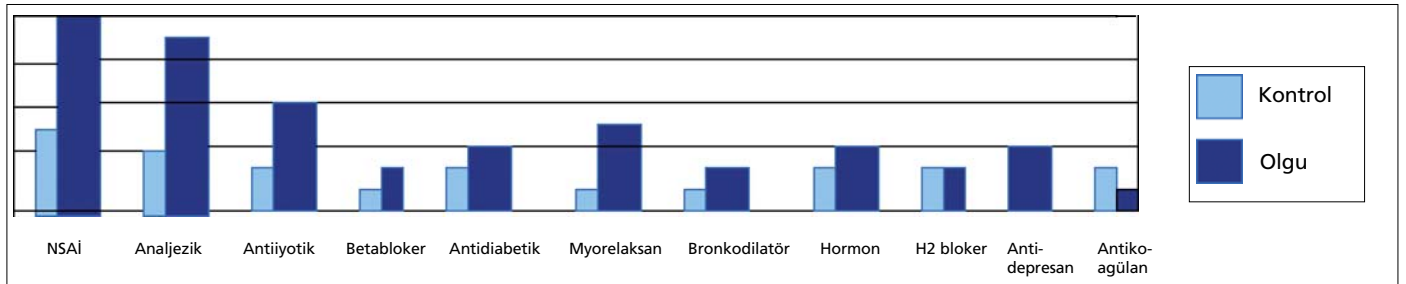
RAS etiolojisinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır¹⁻³. Son yıllarda sistemik kullanılan ilaçların RAS etiolojisindeki olası rolünü destekleyen, ilaca bağlı izole olgular bildirilmektedir⁴⁻⁸. 1997'den bu yana, kardiyak bir ilaç olan Nikorandil'e bağlı yaklaşık 40 olgu bildirilmiştir⁴⁻⁶. Nikorandilin başlattığı oral ülserasyonun sıklığı % 5 olarak tahmin edilmektedir⁴. Mekanizması bilinmemektedir. Nikorandilin metabolitleri özellikle yaşlı hastalarda tükürükte konsantre olabilir¹⁰. Geçmişte aft öyküsünün olması, bu yan etkinin ortaya çıkışını kolaylaştırabilir¹¹.

Tablo I: Çalışma grubunda tespit edilen etyolojik faktörler

Etyolojik Faktör	Hasta sayısı	% dağılımı
İlaçlar	53	66,25
Genetik (Aile)	49	60,1
Çürük diş	32	40
Protez diş	17	21,2
Fe eksikliği	13	16,2
Sigara bırakma	11	13,7
Dolgu diş	5	6,2
B12 eksikliği	3	3,7
Zn eksikliği	2	2,5
Folik asit eksikliği	1	1,2

Tablo II: Çalışma grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılması

	Vaka	Kontrol	
Analjezik	19	6	0,004**
NSAI	20	7	0,006**
Antibiyotik	10	3	0,042*
Beta bloker	3	2	-
Antidepresan	5	0	0,058
Antidiabetik	5	2	0,442
Bronkodilatör	3	2	-
H2 Bloker	2	2	-
Myorelaksan	7	1	0,035*
Antikoagulan	1	3	0,620
Hormon	5	3	0,719
* p < 0.05		**p < 0.01	



Şekil 1: Çalışma grubu ve kontrol grubu ilaç dağılımları

Bildirilen olguların yaşları genellikle 60-90 arası olup aft öyküsü yalnız % 23'ünde saptanmıştır. Lezyonlar daha çok yanak ve dilde yerleşmektedir⁴. Ülserlerin ortaya çıkabilmesi için minimum dozun 30 mg¹¹ ortalama tedavi süresinin ise 2 ay olduğu ileri sürülmüştür⁹. Ayrıca ülserlerin nikorandil dozunun artışıyla ortaya çıkması doza bağlı bir mekanizmayı akla getirmektedir¹². Tüm serilerde ilaç kesildikten sonra tam iyileşme görülmüştür.

Literatürde nikorandil dışında NSAİ ilaçlar, beta blokerler, antibiyotikler, antikoagulanlar, ACE inhibitörleri, antiepileptikler, asetil salisilik asit, D-penisilamin, altın, sodyum tiyomalat, immunsupresifler ve interferon ile ilişkili RAS olgu bildirimleri mevcuttur^{7,14,15,16}. Seksen olguluk kontrollü bir çalışmada analjezik opioidler, NSAİ ilaçlar ve beta blokerler olmak üzere RAS ile ilişkili başlıca üç grup ilaç saptanmıştır. Aynı çalışmada hem NSAİ ilaçlar hem de beta blokerler ile RAS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmüştür⁷. Özellikle NSAİ'lerin aralıklı olarak kullanılması rekürren ve kronik aftların oluşumunu açıklayabilir^{7,8}. Biz çalışmaya aldığımız 80 olgunun % 66.25'inde sistemik ilaç kullanımı saptadık. Bu sonuç ilaçların RAS'ı tetikleyen önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde en sık saptanan ilaç grubu NSAİ'ler oldu. Bu ilaçların aralıklı kullanımları aftların rekürrensini tetikleyen önemli bir faktör olabilir. Öte yandan değişik nedenlerle sık kullanımları da en sık saptadığımız ilaç grubunu açıklayabilir. İkinci sıklıkta saptadığımız ilaç grubu toplumumuzda yine sıklıkla kullanılan analjezikler olup, daha önceki çalışmalara uygunluk göstermektedir. Beta blokerleri biz literatürde bildirilenlere göre çok daha az oranda saptadık. Bu sonuç çalışmaya alınan olguların çok azının beta bloker kullanıyor olması ile ilişkili olabilir. Olgularımız arasında nikorandil kullanan yoktu. RAS'lı olgularda saptadığımız sistemik ilaç kullanımı ve dağılımı daha önceki bildirilenlere uygunluk göstermektedir.

Sonuç olarak etyolojide rol oynayabilecek aralıklı veya uzun süre kullanılan sistemik ilaçların dikkatlice sorgulanarak sorumlu ilaçların kesilmesi RAS lezyonlarını iyileştirerek tedavide fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

1. McLeod RI. Drug-induced aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1133-1139.
2. Landsberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper / inducer and T Supresser / inducer cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:205-8.
3. Braun - Falco O, Plewing G, Wolf HH, Burgdorf WHC. Disease of the Lips and Oral mucosa. In *Dermatology*. 2th, completely revised ed. Berlin: Springer-Verlag, 2000; 1185-87.
4. Boulinguez S, Bonnetblanc JM. Aphthae or painful ulcers induced by nicorandil. *Presse Med*. 2000; 29 (33):1828-32.
5. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87 (6):706-7.
6. Roussel S, Courville P, Peron JM, Delcampe P, Metayer J. Anatomopathologic aspects. Apropos of a case *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. Oral aphthae induced by nicorandil. 1998;99 (4):207-9.
7. Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, Bouyssou-Gauthier ML, Sparsa A, Le Brun V, De Vencay P, Bernard P, Bonnetblanc JM. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2000 Dec;143(6):1261-5.
8. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent orogenital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Oral Pathol Med*. 1995;24(1):46-8.
9. Boulinguez S, Corne'e-Leplot I, Bouyssou Gouthier ML, Bedare C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:155-8.
10. Gupta A, Morris G. Major aphthous ulcers induced by nicorandil (Letter). *Age Ageing* 2000;29:372-3.
11. Reichert S, Antunes A, Trechot P, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL. Major aphthous stomatitis induced by nicorandil. *Eur J Dermatol* 1997;7:132-3.
12. Desruelles E, Bahaduran P, Lacour JP, Perrin C, Santini J, Ortonne JP. Giant oral aphthous ulcers induced by nicorandil. *Br J Dermatol* 1998;138:712-3.
13. Agbo -Godeau S, Joly P, Lauret P, Szpirglas R, Szpirglas H. Association of major aphthous ulcers and nicorandil. *Lancet* 1998;352:1598-9.
14. Gonzalez - Moles MA, Bagin-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000;29:514-8.
15. Macario -Barrel A, Tonasescu S, Courvil'e PH, Redonnet M, Cordel N, Lauret PH, Joly P. Burcal ulcerations in a patient treated by tacrolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1327-9.
16. Guillot B, Blazquez L, Besis D, Dereure O, Guillou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004;208:49-54.