مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل

دوره ۲۲، سال ۱۳۹۹، صفحه ۳۸۷-۳۸۰

اتیولوژی و درمان زخم های آفتی عود کننده دهانی

نادر نوابی (DDS,MS)[۱]*، هما کامیابی (DDS)[۲]

۱-مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت دهان، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

۲-دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

دریافت: ۹۸/۶/۲۳، اصلاح: ۹۸/۹/۲۴، پذیرش: ۹۸/۱۰/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: زخم های آفتی عودکننده دهانی یکی از شایع ترین بیماری های مخاط دهان محسوب می گردد. امروزه حجم مرورهای ساختار یافته منتشرشده رو به افزایش، تصمیم گیرندگان سلامت را در حل نمودن مشکلات بالینی با توده عظیمی از شواهد مواجه می سازد. این مطالعه مرور چتری به منظور خلاصه نمودن شواهد و گزارش نمودن دانسته های حاضر درباره اتیولوژی، تشخیص و درمان زخم های آفتی عود کننده دهان انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مرور چتری با جستجوی مقالات مرور سیستماتیک در پایگاه های اطلاعاتی Cochrane, Scopus, ISI web of science و Pubmed از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا انتهای سال ۲۰۱۸ میلادی با استفاده از واژه های کلیدی "مرورسیستماتیک" "متاآنالیز" و "آفت" انجام شد. دو پژوهشگر به صورت جداگانه مراحل غربالگری مقالات، استخراج داده ها و ارزیابی نقادانه مقالات گزینش شده را با استفاده از دستورالعمل موسسه جوانا بریجز برای مرور چتری انجام دادند.

یافته‌ها: در این تحقیق ۱۸ مرور سیستماتیک وارد مرور نهایی گردید که ۸ مرور آن مربوط به اتیولوژی و ۱۰ مرورمربوط به حیطه درمان بود. از میان این مقالات یافته های مربوط به ۶ متاآنالیز به همراهی میان زخم های آفتی دهان با کمبود های خونی، پلی مرفیسم اینترلوکین و هلیکوباکترپیلوری اشاره داشته است. با این وجود برای درمان زخم های آفتی (اعم از موضعی، سیستمیک و لیزرتراپی) یافته های قطعی مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه کمبود های خونی، پلی مرفیسم اینترلوکین و هلیکوباکترپیلوری از جمله جدیدترین اتیولوژی های مطرح برای زخم های آفتی عود کننده دهانی محسوب می گردد. درحالیکه در زمینه درمان این ضایعات تاکنون گزینه ای واحد و قطعی ارائه نشده است.

واژه‌های کلیدی: مرورچتری، مرورسیستماتیک، زخم آفتی عودکننده، زخم دهان.

مقدمه

زخم های آفتی عود کننده دهانی (Recurent Aphthous Stomatitis=RAS) یکی از شایع ترین بیماری های مخاط دهان محسوب می گردد که به صورت ایدیوپاتیک و مالتی فاکتوریال ایجاد می گردد. مطالعات زیادی مشخص نموده اند که عوامل زمینه ساز متعددی نظیر تنش های روحی، تروما، میکروارگانیسم ها، داروها، کمبودهای تغذیه ای، اختلالات سیستم دفاعی بدن و توارث ممکن است در پیدایش اینگونه زخم ها دخیل باشد (۵-۱). انتخاب های درمانی موضعی و سیستمیک متعددی برای این ضایعه پیشنهاد شده اما از آنجاییکه اتیولوژی قطعی آن هنوز معرفی نگردیده است هنوز نمی توان پروتکل درمانی واحدی را برای تمام مبتلایان توصیه نمود (۶). اخیراً در متاآنالیزی که توسط Al-Maweri و همکاران انجام شده، نتایج نشان داد که همراهی معنی داری میان کاهش سطح سرمی ویتامین D و RAS وجود دارد (۷). به تازگی نیز Amorim Dos-santos و همکاران اظهار نموده‌اند که لیزر درمانی را می توان یک جایگزین مطمئن برای درمان RAS محسوب نمود (۸). در مرور سیستماتیک جدیدی که توسط Alli و همکاران انجام شده، نتیجه گیری گردید که استفاده از خمیردندان های فاقد SLS (سدیم لوریل سولفات) در مبتلایان به RAS سودمند است (۹). به نظر می رسد برای فهم بهتر جایگاه کنونی درمان RAS به رویکردهای مبتنی بر شواهدی نیازمندیم که بتواند در حل این مشکل بالینی موثر باشد. جستجوی مقدماتی منابع نشان داد که در زمینه RAS مرورهای سیستماتیک و مقالات متاآنالیز متعددی تاکنون چاپ شده است و لذا به نظر رسید جمع بندی و خلاصه نمودن یافته های این مطالعات می تواند در این مسیر کمک کننده باشد. به این نوع از مطالعات مبتنی بر شواهد در اصطلاح مرور چتری (Umbrella review یا Overviews) اطلاق می گردد. در مرور چتری به دنبال یافتن معتبرترین شواهد و خلاصه و سنتز

این مقاله حاصل پایان نامه هما کامیابی دانشجو رشته دندانپزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۶/۶۹۴ دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر نادر نوابی

آدرس: کرمان، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده دندانپزشکی، گروه بیماری های دهان و فک و صورت. تلفن: ۰۳۴-۳۲۱۱۸۰۷۱

E-mail: nader_nawabi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]

[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

کردن تحقیقات مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شده تاکنون در مورد موضوع مورد نظر هستیم. روزانه ۱۱ مرور سیستماتیک در سطح دنیا منتشر می شود و این مساله سبب می گردد مراجعه نمودن محققان، کلینیسین ها و سیاستگذاران سلامت به این حجم انبوه جهت تصمیم گیری های بالینی دشوار گردد (۱۱و۱۰). بنابراین در زمینه هایی که با مقالات مرور سیستماتیک و متاآنالیز متعدد چاپ شده مواجه هستیم، انجام مرور چتری می تواند کارساز باشد. لذا در مطالعه حاضر تلاش گردیده، مرور های سیستماتیک و مطالعات متاآنالیزی که تاکنون درباره اتیولوژی و درمان RAS انجام شده است مرورگردد تا بتوان ایده‌های جدید مربوط به این ضایعه شایع دهانی را ارزیابی نمود.

مواد و روش ها

این مطالعه مرور چتری پس از تصویب در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کرمان با کد IR.KMU.REC.1396.1946 و بر اساس پروتکل JBI (Joanna Bridges Institute) انجام شد (۱۲و۱۱). پرسش PICO بدین ترتیب مطرح شد: "در مرورهای سیستماتیک چاپ شده تاکنون، درمان های موضعی و سیستمیک (و در مقایسه با یکدیگر) موثر معرفی شده جهت بهبود علایم زخم ها، التیام سریع تر و کاهش عود برای مبتلایان به RAS چه بوده است؟".

در مطالعه حاضر، تنها مرور های سیستماتیک وارد گردید و مقالات مروری ساده و آنچه شرح نظرات نویسندگان است بررسی نشد. شرط بررسی مرور های سیستماتیک در مطالعه حاضر درمان بر روی افرادی بود که تشخیص بالینی ایشان RAS بوده و محدودیت سنی وجود نداشت. اما عدم ابتلا به بیماری های سیستمیک یا سندرم های زمینه ساز زخم های آفت مانند لازم بود و مرور حاضر شامل بررسی انتخاب های درمانی برای بیماری هایی نظیر Crohn یا سندرم بهجت نگردیده است. همچنین مرور حاضر محدودیت های فرهنگی، جغرافیایی و نژادی نداشته است.

در مرور مقالات گردآوری شده و برای مقالاتی که با زبانی غیر از انگلیسی نوشته شده، تلاش گردید تا ترجمه به انگلیسی صورت گیرد اما مرور شامل مطالعات اولیه نظیر کارآزمایی های بالینی نبوده است. کلیه مرور های سیستماتیک از زمانی که در پایگاه های اطلاعاتی مورد نظر قابل دسترس بود از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا پایان سال ۲۰۱۸ میلادی جمع آوری گردید. تلاش برای یافتن گزارشات محتمل در Grey Literature نیز انجام شد (۱۴و۱۳).

پایگاه های معتبر اطلاعاتی شامل Cochrane و Scopus و ISI web of Science و Pubmed (Data base of systematic reviews) با واژه های کلیدی منتخب از MESH: "Systematic", "Meta- analysis" "Recurrent Aphthous stomatitis", " "Aphthous" "Aphthous Ulcer", "Aphthae", "Canker sore" "Aphthous stomatitis" با استفاده از عملگرهای منطقی AND و OR جستجو گردید. بدین ترتیب جستجوی: (Aphthous AND "systematic review") OR (Aphthous AND "systematic review") در فیلدهای عنوان مقاله، چکیده و واژه های کلیدی، پایه جستجو را تشکیل می داد. جستجو و بررسی مقالات توسط دو مرورگر و به صورت مستقل انجام گردید. در گام اول، مقالات جداگانه از پایگاه های مختلف جمع آوری گردید و سپس با استفاده از نرم افزار Endnote عناوین تکراری حذف شد. در مرحله بعد و طی سه گام، با مطالعه عنوان، چکیده و متن کامل مقالات، به ترتیب، حذف مقالات غیر مرتبط بر این سه معیار صورت گرفت (۱۵).

در مرحله بعد مرورهای سیستماتیک گردآوری شده، ارزیابی نقادانه گردید و بدین منظور با استفاده از ابزار معتبر PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-analysis) مقالات گردآوری شده امتیاز دهی شد. چک لیست مورد استفاده به این منظور شامل ۱۱ آیتم است که هر یک از آیتم های بررسی شده در یکی از سه وضعیت NOT applicable=1 و NO=0 و Yes=2 امتیاز دهی شد و مقالاتی که بیش از ۴۰٪ سقف امتیازات را کسب کرد وارد مرور نهایی گردید (۱۵-۱۳). البته آیتم های ۸ و ۹ تنها برای مواردی که متاآنالیز انجام شده در نظر گرفته شد. بدین ترتیب نمره مقالات متاآنالیز از ۲۲ و مرور های سیستماتیک از ۱۸ محاسبه گردید.

استخراج داده ها از مقالاتی که وارد مرور نهایی شده نیز از طریق چک لیست استاندارد موجود در این زمینه (JBI data extraction from for review for systematic reviews and research syntheses) صورت گرفت که شامل ۱۸ آیتم در ۴ بخش (جزئیات مطالعه، جزئیات جستجو، نقد وآنالیز) می باشد و برای هر مقاله جداگانه تکمیل گردید (بخش چهارم برای مقالاتی تکمیل شد که متاآنالیز را نیز انجام داده باشد).

یافته ها

ابتدا ۷۷ مرور سیستماتیک مرتبط از طریق جستجو در پایگاه های اطلاعاتی جمع آوری گردید که ۱۵ مورد آن تکراری بود و ۴۴ مورد نیز با مرور عنوان، چکیده و متن کامل مقالات (۱۹ مورد با عنوان، ۲۲ مورد با چکیده و ۳ مورد با متن کامل) حذف گردید. از میان ۱۸ مقاله نهایی، ۸ تای آن مربوط به اتیولوژی و مابقی مربوط به گزینه های درمانی برای RAS بود (۳۳-۱۶) (جداول ۱ و ۲). ارزیابی نقادانه مقالات نهایی نشان داد که ۳ مقاله Wu, Chen و Yang دارای بالاترین کیفیت متدولوژیک بودند و سه مقاله Vale, Gomes و Afghari کیفیت متدولوژیک متوسطی داشتند (۳۳و۳۱-۲۹ و۱۹و۱۶).

در ۶ مقاله از ۱۸ مقاله وارد شده به مرور، متاآنالیز صورت گرفته (مقالات Navabi, Chen, Li, Yang, Wu, Chen) که مربوط به ارزیابی سه اتیولوژی برای RAS بود (نقایص هماتولوژیک، عفونت هلیکوباکترپیلوری و پلی مرفیسم اینترلوکین) و در تمام این متاآنالیزها نتایج آماری معنی داری درباره ارتباط سه اتیولوژی مذکور با RAS حاصل شده بود (۳۱و۳۰و۲۳و۲۱و۱۷و۱۶). جدول ۳ نتایج این ۶ متاآنالیز را با ذکر Odds ratio و هتروژنیتی میان مطالعات نشان می دهد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

جدول ۱. استخراج داده های مربوط به مطالعات مرور سیستماتیک مربوط به اتیولوژی زخمهای آفتی عود کننده دهانی

نویسنده	سال انتشار	کشور	عامل اتیولوژیک	حجم نمونه	پایگاه های جستجو شده	تعداد مطالعه مرور شده	یافته اصلی
Chen et al	۲۰۱۵	چین	نقائص هماتولوژیک	RAS ۷۱۰ کنترل ۶۰۲	Pubmed, CNKI	۹ مورد–شاهدی	کمبود ویتامین B_{12}، اسید فولیک و فریتین می تواند ریسک فاکتور معنی داری باشد.
Navabi et al	۲۰۱۳	ایران	نقائص هماتولوژیک	-	Pubmed, cochrane, Scopus, Science Direct ovid	۶ مقطعی ۱۵ مورد–شاهدی ۳ مداخله ای	کمبود ویتامین B_{12}، اسید فولیک و فریتین در RAS معنی دار است.
Wu et al	۲۰۱۸	چین	پلی مرفیسم اینترلوکین	RAS ۸۸۴ کنترل ۱۱۰۴	Pubmed, Embase	۱۰ مورد–شاهدی	IL-1β(+3954C/T) ریسک را افزایش می دهد.
Yang et al	۲۰۱۷	چین	پلی مرفیسم اینترلوکین	RAS ۷۷۹ کنترل ۱۰۱۶	Pubmed, Embase, ISI, cochrane	۱۰ مورد–شاهدی	IL-10-1082 G/A, IL-6-174 G/C ممکن است نقش داشته باشد.
Chen et al	۲۰۱۸	چین	پلی مرفیسم اینترلوکین	-	Pubmed, Embase, ISI	۱۱ کارآزمایی بالینی	IL-1b+3954C/T افزایش ریسک و IL-1b-1082G/A اثر protective در جمعیت آسیایی دارد.
Afghari et al	۲۰۱۱	ایران	هلیکوباکترپیلوری	-	Pubmed	۲ مقطعی ۷ مورد–شاهدی	ارتباطی وجود ندارد.
Gomes et al	۲۰۱۶	برزیل	هلیکوباکترپیلوری	۳۳۹Cases کنترل ۲۷۱	Pubmed	۱۵ تجربی ۳ مروری	همراهی وجود ندارد.
Li et al	۲۰۱۴	چین	هلیکوباکترپیلوری	RAS ۶۴۹	Pubmed	۷ مورد–شاهدی	عفونت هلیکوباکترپیلوری با افزایش ریسک RAS همراهی دارد.

جدول ۲. استخراج داده های مربوط به مطالعات مرور سیستماتیک مربوط به درمان زخمهای آفتی عود کننده دهانی

نویسنده	سال انتشار	کشور	مداخله درمانی	پایگاه های جستجو شده	تعداد مطالعه مرور شده	یافته اصلی
Han et al	۲۰۱۶	چین	لیزر تراپی	Pubmed, Embase, sciencedirect, Cochrane, ISI	RCT ۱۰	لیزر درمانی در تسکین درد و کاستن از زمان التیام برتری دارد.
Suter et al	۲۰۱۷	سوئیس	لیزرتراپی	Pubmed, Embase, Cochrane	RCT ۱۰ ۱ non randomozal trial	لیزرهای CO_2 ، Ndyag و Diode انتخاب های درمانی برای تسکین علائم و تسریع التیام می باشد.
Pavlic et al	۲۰۱۵	بوسنی هرزگوین	لیزرتراپی	Pubmed, Seience Direct, Cochrane	RCT ۲ ۱ Comparative ۱ Prospective	نتایج سودمند لیزر درمانی برای RAS می بایست با احتیاط تفسیر گردد.
Najeeb et al	۲۰۱۶	عربستان سعودی	لیزر کم توان	Pubmed, ISI, Cochrane, Embase	RCT ۷ ۲ Case report	لیزر CO_2 به دلیل نیاز به زمان تابش کم مزیت دارد.
Vale et al	۲۰۱۵	برزیل	لیزر کم توان	LILAC, Google scholar, Pubmed, Cochrane	RCT ۲	لیزر کم توان تاثیرات معنی داری در کاهش درد و تسریع التیام دارد و فاکتور طول موج نقش عمده ای ایفا می نماید.
Porter et al	۲۰۰۷	انگلستان	درمان های موضعی	Pubmed, Embase, Cochrane	۱۸ مرور سیستماتیک و RCT observational	کلرهگزیدین و کورتیکواستروئید های موضعی درمان های موضعی موثر می باشد.
Staines	۲۰۱۳	انگلستان	درمان های موضعی	Pubmed, Embase, Cochrane	RCT ۹	کلرهگزیدین و کورتیکو استروئیدهای موضعی درمان هایی موثر با شواهد بیشتر قلمداد می شود.
Quijano et al	۲۰۰۸	کلمبیا	کورتیکواستروئیدهای موضعی	Pubmed, LiLac, Scielo, Embase	RCT ۸	نتایج مطالعات قطعی نمی باشد.
Zhou et al	۲۰۱۷	چین	طب اختصاصی چینی	Pubmed, Embase, Cochrane, Sciencecitation index	RCT ۱۱ ۱ Trial	این نوع طب ممکن است بر کاهش درد– کاهش اندازه زخم ها مدت زمان التیام و تناوب زخم ها تاثیر داشته باشد.
Brocklehurst et al	۲۰۱۲	Conhrane review	درمان های سیستماتیک	Cochrane, pubmed, Embase, Cinahl Amed	۲۵ Trials	هیچ درمان واحدی به عنوان بهترین مداخله سیستمیک موثر هنوز قطعاً معرفی نشده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

جدول ۳. خلاصه نتایج متاآنالیزهای انجام شده درزمینه زخم های آفتی عودکننده دهانی

نویسندگان	سال انتشار	عامل مورد بررسی	نتیجه متاآنالیز	هتروژنیتی
Navabi et al	۲۰۱۳	نقائص هماتولوژیک	$p<۰/۱$ برای تاثیر کمبود ویتامین B_{12} فولیک اسید و آهن سرم و $p<۰/۱$ برای تاثیر مکمل آهن در التیام زخم ها	-
Li et al	۲۰۱۴	هلیکوباکترپیلوری	عفونت هلیکوباکترپیلوری در مبتلایان به RAS بیشتر از غیر مبتلایان بوده است.	-
Chen et al	۲۰۱۵	نقائص هماتولوژیک	Vit B_{12} (OR= ۳/۷۵) Folic acid (OR =۷/۵۵) Ferritin (OR =۲/۶۲) را ریسک فاکتورهای بالقوه برای RAS می توان فرض نمود.	-
Yang et al	۲۰۱۷	پلی مرفیسم اینترلوکین	IL-10- 1082 G1A (OR=۱/۴۹) IL-6-174G1C (OR=۲/۳۶, OR=۷/۰۵, OR=۴/۲۸, OR=۲/۵۹)	Significant
Wu et al	۲۰۱۸	پلی مرفیسم اینترلوکین	IL- 1beta(-511C1T)(OR=۱/۷۷) IL-1beta (t3954+CIT) (OR=۱/۵۲) Cgene (OR=۱/۴۶)	Significant
Chen lei et al	۲۰۱۸	پلی مرفیسم اینترلوکین	IL-10-1082 GIA (OR=۰/۷۱۰) تنها در مدل مغلوب معنی دار بود. IL-10-592 C/A در تمام مدل ها معنی دار بود.	Significant

بحث و نتیجه گیری

بر اساس مرور چتری حاضر کمبود های خونی، پلی مرفیسم اینترلوکین و هلیکوباکترپیلوری ازجمله جدید ترین اتیولوژی های مطرح برای زخم های آفتی عود کننده دهانی محسوب می گردد در حالیکه در زمینه درمان این ضایعات تاکنون گزینه ای واحد و قطعی ارایه نشده است.

هتروژنیتی در هر سه مطالعه مربوط به بررسی تاثیر پلی مرفیسم اینترلوکین ملاحظه گردیده است (۳۱و۳۰و۱۷). Yang و Chen مشترکاً به بررسی اینترلوکین (G/A-۱۰۸۲-۱۰) پرداخته اند که بر مبنای OR (Odds Ratio) حاصل و در این دو مطالعه در مطالعه Yang تاثیر اینترلوکین مذکور در بروز RAS معنی دار بوده است (۳۱و۱۷). نتایج دو متاآنالیزی که در آن به بررسی اثر نقائص هماتولوژیک در اتیولوژی RAS پرداخته شده است نشان می دهد که Chen و همکاران تاثیر کمبود سرمی المان هایی نظیر فولیک اسید، فریتین و ویتامین B12 را در بروز زخم های آفتی دهان معنی دار به دست آورده اند اما این نتیجه در مطالعه Navabi و همکاران حاصل نگردیده است (۲۳و۱۶). Gomes و Afghari در مرورهایشان، تاثیر هلیکوباکترپیلوری را بر RAS ارزیابی نموده اند و هر دو معتقدند میان عفونت حاصل از میکروارگانیسم مذکور و بروز RAS همراهی وجود ندارد (۳۳و۱۹) اما می بایست مد نظر داشت Li در این زمینه متاآنالیز انجام داده و به OR= ۱/۸۵ دست یافته است (۲۱) بنابراین به نظر می رسد بررسی در این حیطه به انجام مطالعات بیشتری نیاز دارد.

از میان ۱۰ مقاله مربوط به حیطه درمان RAS در پنج مرور به تاثیر لیزر تراپی، در سه مرور به تاثیر درمان های موضعی، در یک مرور به طب سنتی چینی و در یک مرور نیز به درمان های سیستمیک پرداخته شده است (۳۲و۲۹و۲۴و۲۲و۲۰و۱۸). Han, Suter و Pavlic اثر لیزر درمانی را بصورت کلی برای RAS ارزیابی نموده اند (۲۸و۲۴و۲۰) و Najeeb و Vale اختصاصاً به بحث اثر لیزرهای کم توان در این زمینه پرداخته اند (۲۹و۲۲) انواع لیزر استفاده شده، دو تاثیر بالینی (تسکین درد) و (کاستن از دوره ابتلا به زخم) را در مبتلایان به RAS نشان داده است اما Han معتقد است وجود هتروژنیتی نسبتاً بالا در میان مطالعات صورت گرفته در این زمینه انجام متاآنالیز پیرامون آن را دشوار ساخته است (۲۰). Vale نیز اشاره نموده است که فاکتور (طول موج) نقش عمده ای در این گونه مطالعات ایفا می کند و علاوه بر آن می بایست فاکتورهایی همچون زمان تابش، تعداد جلسات درمان و نوع لیزر به کار رفته را نیز در نظر داشت از این رو هنوز امکان ارایه یک پروتکل اختصاصی برای لیزرتراپی زخم های آفتی فراهم نگردیده است (۲۹). Najeeb و همکاران اختصاصاً لیزر CO2 را به دلیل نیاز به زمان تابش پایین (۵ تا ۱۰ ثانیه) دارای مزیت منحصر بفردی در این زمینه تلقی نموده اند (۲۲). در حالیکه Pavlic و همکاران معتقدند نتایج تاثیر لیزرهای کم توان بر RAS می بایست با احتیاط تفسیر گردد و به مانند Han و Vale تاکید نموده اند که پارامترهای متعدد دخیل از یکسو و مطالعات اندک موجود برای انواع لیزر از سویی دیگر می بایست ما را از نتیجه گیری های قطعی در این زمینه بر حذر دارد (۲۹و۲۴و۲۰) یکی از موارد قابل توجه در مطالعات این گونه، گروه های کنترل مطالعات می باشد چنانچه Pavlic نیز اشاره نموده است در مطالعات بررسی شده ایشان به تناوب از دارونما یا کوتیکواستروئید موضوعی برای گروه کنترل در مقابل گروه تحت درمان لیزر استفاده شده است و این امر نیز مقایسه میان نتایج مطالعات را دشوار ساخته است (۲۴).

در حیطه درمان های موضعی Porter و Staines در مرور های خود معتقد بودند که بیشترین شواهد موجود از درمان های موضعی موثر برایRAS به دهانشویه کلرهگزیدین و نیز کورتیکواستروئید های موضعی اختصاص داشته است. Porter و همکاران اظهار داشته اند استفاده از دهانشویه کلرهگزیدین از شدت و درد ناشی از زخم های آفتی می کاهد و این مساله احتمالاً به دلیل اثر آنتی سپتیک این دهانشویه و حذف آن دسته از فلورمیکروبی دهانی است که به صورت ثانویه زخم آفتی را عفونی می سازد. Staines و همکاران در این زمینه عوارض جانبی مصرف این دهانشویه را متذکر شده اند (مانند ایجاد رنگیزه بر روی دندان ها) و تاکید نموده اند که کلرهگزیدین نمی بایست بدون تجویز کلینسین استفاده گردد. Porter و Staines اعتقاد داشته اند که درمانی موضوعی نظیر کلرهگزیدین نمی تواند از ایجاد زخم های جدید جلوگیری نماید اما کورتیکواستروئیدهای موضعی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

ممکن است علاوه بر دو اثر تسکین درد و تسریع التیام زخم بتواند چنین اثری را نیز به جای بگذارد. این دو محقق در مرورهایشان همچنین تاکید نموده اند که شواهد کافی از تاثیر ضد درد های موضعی، دهانشویه تتراسیکلین و نیز دهانشویه بنزیدامین در دست نیست و Staines اظهار نموده است ۴۴٪ از مبتلایان، دهانشویه بنزیدامین را ترجیح داده اند اما این مساله صرفاً به آثار بی حس کنندگی موضعی این دارو بر می گردد (۲۷و۲۵).

در مرور Quijano و همکاران صرفاً به تاثیر کورتیکواستروئیدهای موضعی بر RAS پرداخته شده است و ایشان نکته مهمی را متذکر شده اند که به نظر می رسد می تواند عامل بروز هتروژنیتی در مطالعاتی از این دست قلمداد گردد و آن تعدد ابزارهای سنجش پیامد است که به عنوان مثال بعضی از محققان از مقیاس چشمی رقمی جهت سنجش کاهش درد ناشی از زخم ها استفاده نموده اند و بعضی دیگر ملاک هایی نظیر متوسط زمان بهبود زخم ها، کاهش اریتم متعاقب درمان، کاهش سایز زخم ها و کاسته شدن از میزان عود مجدد (در فاصله هفته تا ماه) را مد نظر داشته اند. Staines معتقد است تنوع کورتیکواستروئید های موضعی به کار رفته توسط محققان مختلف نیز عامل دیگری در این زمینه است چنانچه تریامسینولون، بتامتازون و ... در مطالعات مختلف به عنوان انتخاب درمان موضعی به چشم می خورد. Quijano نیز به مانند Porter و Staines کورتیکواستروئیدهای موضعی را یکی از مؤثرترین انتخاب های درمان موضعی برای RAS ذکر کرده است (۲۷-۲۵). تنها مرور انجام گرفته در زمینه تاثیر درمان های سیستمیک بر RAS مربوط به Brocklehurst و همکاران بوده است (مرور Cochrane) که ایشان نیز اظهار نموده اند تاکنون هیچ درمان سیستمیک موثر واحدی به عنوان بهترین مداخله درمانی قطعی در این زمینه تعیین نگردیده است و به نظر می رسد داروهای اختصاصی بر دسته های خاصی از بیماران مبتلا تاثیر بگذارد (۱۸). مضاف بر آنکه انجام درمان های سیستمیک (مانند کورتیکواستروئیدهای سیستمیک و داروهای مربوط به سیستم ایمنی) همواره با چالش عوارض جانبی آن همراه می باشد و توصیه کلی این است که اینگونه درمان ها در موارد پیچیده RAS و زمان هایی که تاثیرات قابل قبولی از درمان های موضعی حاصل نشده صورت گیرد (۳۴و۱۸).

محدودیتی که در انجام این مطالعات احساس گردیده وجود همپوشانی در مطالعات اولیه مرور های بررسی شده بود. در زمینه اتیولوژی های مطرح مانند برای RAS مانند هلیکوباکترپیلوری، نقائص هماتولوژیک و پلی مرفیسم اینترلوکین و نیز درمان های موثر (به خصوص درمان های سیستمیک) به انجام کار آزمایی های بالینی تصادفی شده دو سوکوری در آینده نیازاست تا بتوان با جمع آوری شواهد معتبر در برخی اننتخاب های درمانی (به خصوص لیزرتراپی) به پروتکل های استاندارد بالینی دست یافت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت دهان و دندان دانشگاه علوم پزشکی کرمان برای تصویب طرح و از معاونت تحقیقات و فناوری برای حمایت مالی صورت گرفته تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

Etiology and Treatment of Oral Recurrent Aphthous Stomatitis

N. Navabi (DDS,MS)*[1], H. Kamiabi (DDS)[2]

1.Social Determinants on Oral Health Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R. Iran.
2.Dental School, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 22; 2020; PP: 380-387
Received: Sep 14th 2019, Revised: Dec 15th 2019, Accepted: Jan 14th 2020.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS) is one of the most common oral mucosal diseases. Nowadays, the majority of published systematic reviews is increasing, hence healthcare decision makers are meeting much evidence in order to solving their clinical problems. The aim of the present umbrella review was to report current knowledge on etiology, diagnosis and treatment of RAS.

METHODS: In the present umbrella review, we searched for systematic reviews using PubMed, ISI web of science, Scopus and the Cochrane Library from the beginning of 2000 up to end of 2018 using the following key words: "systematic review" "Meta-analysis" and "aphthous". Two investigators independently screened, extracted the data, and quality appraised the papers using Joanna Bridges Institute (JBI) protocol.

FINDINGS: Finally, 18 systematic reviews were included (8 on etiology and 10 on treatment). Out of these papers, findings of 6 meta-analysis suggested that hematologic deficiencies, interleukin polymorphism and helicobacter pylori seem to have association with RAS, however for treatment of RAS (including: topical, systemic and laser therapy) there were not conclusive findings.

CONCLUSION: According to results of this study, hematologic deficiencies, interleukin polymorphism and helicobacter pylori are among the novel etiologies of recurrent aphthous stomatitis, although there is no presented unique and conclusive treatment option for this common lesion yet.

KEY WORDS: *Umbrella Review, Systematic Review, Recurrent Aphthous Stomatitis, Oral Ulcer*.

Please cite this article as follows:

Navabi N, Kamiabi H. Etiology and Treatment of Oral Recurrent Aphthous Stomatitis. J Babol Univ Med Sci. 2020; 22: 380-7.

* **Corresponding Author: N. Navabi (DDS,MS)**
Address: Department of Oral and Maxillofacial Medicine, Dental School, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, I.R.Iran
Tel: +98 34 32118071
E-mail: nader_nawabi@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

References

1.Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang Y-P, Wu Y-H, Wu Y-C, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J Formos Med Assoc. 2019 ;118(9):1279-89.

2.Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2017;10(3):26-36.

3.Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(40):665-73.

4.Wiriyakijja P, Fedele S, Porter S, Mercadante V, Ni Riordain R. Patient-reported outcome measures in recurrent aphthous stomatitis: A critical assessment of quality properties. Oral Dis. 2017;23(8):1168-79.

5.Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. J Int Oral Health. 2015;7(5):74-80.

6.Rezvaninezhad RS, Navabi N, Atai Z, Shahravan A. The effect Co2 laser on reducing pain associated with aphthous stomatitis. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(10):20-5. [In Persian]

7.Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sufyani G, Alqutaibi AY, Shamala A, Alsalhani AB. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. Oral Dis. 2019.

8.Amorim Dos Santos J, Normando AGC, de Toledo IP, Melo G, De Luca Canto G, Santos-Silva AR, Guerra ENS. Laser therapy for recurrent aphthous stomatitis: an overview. Clin Oral Investig. 2020;24(1):37-45.

9.Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. J Oral Pathol Med. 2019;48(5):358-64.

10.Ranganath SP, Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. J Clin Diagn Res 2016;10(10): ZE08-ZE13.

11.Aromataris E, Fernandez RS, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Methodology for JBI umbrella reviews. In: Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual, 2014 ed/ Supplement. Australia: University of Wollongong; 2014. p. 1-34. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/57fd/32e6f5930cd402c93c42f6ea897788d7268f.pdf

12.Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. Int J Evid Based Healthc. 2015;13(3):132-40.

13.Lunny C, Brennan SE, McDonald S, McKenzie JE. Toward a comprehensive evidence map of overview of systematic review methods: paper 2-risk of bias assessment; synthesis, presentation and summary of the findings; and assessment of the certainty of the evidence. Syst Rev. 2018;7(1):159.

14.Lunny C, Brennan SE, McDonald S, McKenzie JE. Evidence map of studies evaluating methods for conducting, interpreting and reporting overviews of systematic reviews of interventions: rationale and design. Syst Rev. 2016;5:4.

15.Smith V, Devane D, Begley CM, Clarke M. Methodology in conducting a systematic review of systematic reviews of healthcare interventions. BMC Med Res Methodol. 2011;11(1):15.

16.Chen H, Sui Q, Chen Y, Ge L, Lin M. Impact of haematologic deficiencies on recurrent aphthous ulceration: a meta-analysis. Br Dent J. 2015;218(4):E8.

17.Chen L, Ke Z, Zhou Z, Jiang X, Zhao Y, Zhang J. Associations of IL-1, 6, and 10 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Recurrent Aphthous Stomatitis: Insights from a Meta-Analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2018;22(4):237-45.

18.Brocklehurst P, Tickle M, Glenny A-M, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(9):CD005411.

19.Gomes C-C, Gomez R-S, Zina L-G, Amaral F-R. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016;21(2):e187-e91.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]

20.Han M, Fang H, Li Q-L, Cao Y, Xia R, Zhang Z-H. Effectiveness of Laser Therapy in the Management of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Systematic Review. Scientifica (Cairo). 2016;2016:9062430.
21.Li L, Gu H, Zhang G. Association between recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Clin Oral Investig. 2014;18(6):1553-60.
22.Najeeb S, Khurshid Z, Zohaib S, Najeeb B, Qasim SB, Zafar MS. Management of recurrent aphthous ulcers using low-level lasers: A systematic review. Medicina (Kaunas). 2016;52(5):263-8.
23.Navabi N, Zarei MR, Falsafi F, Sadeghi B. Assessment the Role of Hematologic Agent Deficiencies in the Etiology of Recurrent Aphthous Stomatitis. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(3):88-95. [In Persian]
24.Pavlić V, vujić-Aleksić V, Aoki A, Nežić L. Treatment of recurrent aphthous stomatitis by laser therapy: A systematic review of the literature. Vojnosanit Pregl. 2015;72(8):722-8.
25.Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). Clin Evid 2005; 13:1687-94. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16135306/
26.Quijano D, Rodríguez M. Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(6):298-307.
27.Staines K, Greenwood M. Aphthous ulcers (recurrent). BMJ Clin Evid. 2015;2015:1303. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356175/pdf/2015-1303.pdf
28.Suter VGA, Sjölund S, Bornstein MM. Effect of laser on pain relief and wound healing of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. Lasers Med Sci. 2017;32(4):953-63.
29.Vale FA, Moreira MS, de Almeida FC, Ramalho KM. Low-level laser therapy in the treatment of recurrent aphthous ulcers: a systematic review. Sci World J. 2015;2015:150412.
30.Wu D, Xin J, Liu J, Zhou P. The association between interleukin polymorphism and recurrent aphthous stomatitis: A meta-analysis. Arch Oral Biol. 2018;93:3-11.
31.Yang S, Zhang B, Shi Q, Liu J, Xu J, Huo N. Association of IL-6-174G/C and IL10-1082G/A polymorphism with recurrent aphthous stomatitis risk: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(52):e9533.
32.Zhou P, Mao Q, Hua H, Liu X, Yan Z. Efficacy and safety of Chinese patent medicines in the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. J Am Dent Assoc. 2017;148(1):17-25.
33.Afghari P, Khazaei S, Kazemi S, Savabi O, Keshteli AH, Adibi P. The role of Helicobacter pylori in the development of recurrent aphthous stomatitis: SEPAHAN systematic review no. 9. Dent Res J (Isfahan). 2011;8(Suppl 1):S2-8.
34.Rezvaninejad R, Navabi N, Khoshroo MR, Torabi N, Atai Z. Herbal Medicine in Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis: A Literature Review. J Islam Dent Assoc Iran. 2017;29(3):127-34. [In Persian]

[DOR: 20.1001.1.15614107.1399.22.1.53.5]
[DOI: 10.22088/jbums.22.1.380]