



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI



**EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA VAKALARINDAN
ELDE EDİLEN KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ,
ORAL HİJYEN REHBERLİĞİ VE DENTAL YAKLAŞIMIN
BELİRLENMESİ**

Dt. Emine GÜLŞEN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İzzet YAVUZ

DİYARBAKIR

2021



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI



**EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA VAKALARINDAN
ELDE EDİLEN KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ,
ORAL HİJYEN REHBERLİĞİ VE DENTAL YAKLAŞIMIN
BELİRLENMESİ**

Dt. Emine GÜLŞEN

UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK DİŞ HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İzzet YAVUZ

DİYARBAKIR

2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

05/03 /2021

Emine GÜLŞEN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca paylaştığı bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra, her türlü gösterdiği ilgi ve desteğinden dolayı, hayatım boyunca saygı ve sevgiyle hatırlayacağım değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İzzet YAVUZ hocama,

Teorik ve pratik bilgilerinden faydalandığım Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam, Sayın Prof. Dr. Sema ÇELENK'e, klinikte her daim bilgilerine ve tecrübelerine başvurduğum kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Buket AYNA'ya, Sayın Prof. Dr. Emin Caner TÜMEN'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi İsmet Rezani TOPTANCI'ya, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Ebru AKLEYİN'e,

Tezime katılmayı kabul eden tüm ailelere ve bu ailelere ulaşmamızı sağlayan Şenay ÇALIŞIR'a,

Bu süreçte birlikte çalıştığım ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen çok sevdiğim kıdemlilerim Uzm. Dt. Cansu OSMANOĞULLARI SARIYILDIZ ve Uzm. Dt. Hatice Kübra DAMAKSIZ'a, her zaman uyum içinde ve ortak hareket edebildiğimiz, iyi ki onlarla birlikteyim dediğim çok sevdiğim canım kıdemdaşlarım Dt. Büşra ESKİBAĞLAR, Dt. Gizem DOĞAN, Dt. Şebnem KOL, Dt. Mesude Canan ÖZDEN'e,

Lisans eğitiminden sonra uzmanlık eğitiminde de birlikte yol aldığımız canım arkadaşım Uzm. Dt. Nilüfer Sümeyra Yıldırım'a,

Bugünlere gelmemi sağlayan, her koşulda dualarını ve umutlarını yanımda hissettiğim canım annem ve babama, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez çalışmamda da desteğini hep hissettiğim sevgili eşim Dt. İbrahim Tevfik Gülşen'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

KAPAK

İÇ KAPAK

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| BEYAN | I |
| TEŞEKKÜR | II |
| İÇİNDEKİLER..... | III |
| KISALTMALAR LİSTESİ | V |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | VI |
| RESİMLER LİSTESİ..... | VII |
| TABLOLAR LİSTESİ..... | IX |
| 1. ÖZETLER | 1 |
| 1.1. Türkçe Özet | 1 |
| 1.2. İngilizce Özet | 3 |
| 2. GİRİŞ VE AMAÇ | 5 |
| 3. GENEL BİLGİLER..... | 8 |
| 3.1. Epidermolizis Büllozanın Tanımı ve Tarihçesi..... | 8 |
| 3.2. Epidermis Dokusunun Tanımı ve Gelişimi..... | 12 |
| 3.3. Epidermolizis Büllozanın Teşhis ve Tanı Yöntemleri..... | 14 |
| 3.4. Epidermolizis Büllozanın Etiyolojisi, Patogenezi ve Kalıtım Kalıpları | 15 |
| 3.5. Epidermolizis Büllozanın Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması..... | 16 |
| 3.5.1. Epidermolizis Bülloza Simpleks (EBS)..... | 18 |
| 3.5.2. Jonksiyonal Epidermolizis Bülloza (JEB) | 19 |
| 3.5.3. Distrofik Epidermolizis Bülloza (DEB) | 19 |
| 3.5.4. Kindler Sendromu | 20 |
| 3.6. Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Bulguları..... | 21 |
| 3.6.1. Genel Bulgular | 21 |
| 3.6.1.1 Cilt | 21 |
| 3.6.1.2 Cilt dışı bulgular | 21 |
| 3.6.2 Oral Bulgular | 23 |
| 3.6.2.1. Perioral-İntraoral Bül ve Lezyonlar | 23 |
| 3.6.2.2 Ankiloglossi (dil bağı) | 25 |
| 3.6.2.3. Mikrostomi..... | 25 |
| 3.6.2.4. Vestibül sulkus obliterasyonu..... | 26 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.6.2.5 Mine hipoplazisi | 26 |
| 3.6.2.6. Diş Çürüğü..... | 27 |
| 3.6.2.7. Maksiller atrofi | 27 |
| 3.6.2.8. Candida enfeksiyonlarına yatkınlık | 28 |
| 3.6.2.9. Squamoz hücreli karsinoma | 28 |
| 3.8. Epidermolizis Büllözanın Klinik Semptomlarına Yönelik Dental Tedavi Prosedürleri.... | 29 |
| 3.8.1 Koruyucu ve Önleyici Dental Tedaviler..... | 29 |
| 3.8.2. Mikrostomi | 32 |
| 3.8.3. Reçeteler | 33 |
| 3.8.4 Randevular..... | 33 |
| 3.8.5 Tedavi modifikasyonları ve önlemler..... | 34 |
| 3.8.6 Dental radyografiler:..... | 37 |
| 3.8.7 Anestezi yöntemleri..... | 37 |
| 3.8.7 Restorasyonlar | 39 |
| 3.8.8 Endodontik tedavi..... | 39 |
| 3.8.9 Protetik tedavi | 40 |
| 3.8.10 Periodontal tedavi | 41 |
| 3.8.11 Ortodontik tedavi..... | 41 |
| 3.8.12 Oral cerrahi | 42 |
| 4. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 45 |
| 4.1. Aile Ağacı (Pedigri) Yöntemi | 45 |
| 4.2. İstatistiksel Analiz | 49 |
| 5. BULGULAR | 50 |
| 6. TARTIŞMA | 67 |
| 7. SONUÇ..... | 79 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 82 |
| 9. ÖZGEÇMİŞ..... | 98 |
| 10. EKLER..... | 99 |
| 10. 1. Etik Kurul Kararı | 99 |
| 10. 2. Muayene Formu | 100 |
| 11. ORJİNALLİK RAPORU | 101 |

KISALTMALAR LİSTESİ

EB: Epidermolizis bülloza

EBS: Epidermolizis bülloza simpleks

JEB: Jonksiyonal epidermolizis bülloza

DEB: Distrofik epidermolizis bülloza

KS: Kindler sendromu

RDEB: Resesif distrofik epidermolizis bülloza

DDEB: Dominant distrofik epidermolizis bülloza

CHX: Klorheksidin

OSSC: Oral skuamöz hücreli karsinom

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Vakalarımızın cinsiyetlere göre ve toplam olarak yaş ortalaması

Şekil 2: Vakalarımızın sayısının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 3: Vakalarımızın şehirlere göre dağılımı

Şekil 4: Vakalarımızın genel bulgularının görülme sayısı

Şekil 5: Vakalarımızın intraoral bulgularının görülme sayısı

Şekil 6: Epidermolizis büllozal akrabalık ilişkisi olan vaka 9, 10 ve 11 nolu 3 vakamızın aile ağacı.

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Derideki katmanlarına göre 4 ana EB tipi

Resim 2: Epidermoliz bülloza simplex'in (EBS) ile ilişkili hücresel komplekslerin ve proteinlerin temsili

Resim 3: Deri katmanlarının yapışmasında rol oynayan ana yapıların şematik gösterimi

Resim 4: Derinin katmanları ve hücreler arası bağlantı

Resim 5: Martin ve Christine'ye göre EB'nin tipleri, kalıtım paterni ve etkilenen proteinleri

Resim 6: Aile ağacında sık kullanılan semboller ve ifadeleri

Resim 7: Otozomal dominant kalıtım modeli için örnek pedigri

Resim 8: Otozomal resesif kalıtım modeli için örnek pedigri

Resim 9a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın ön profil görüntüsü

Resim 10a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın yan profil görüntüsü

Resim 10c: Sensorinöral işitme kaybı ve işitme cihazı

Resim 10a: Sensorinöral işitme kaybı ve işitme cihazı

Resim 11a,b,c,d,e,f: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın el görüntüsü

Resim11a: Kontraktür ve tırnak eksikliği

Resim11b: Kontraktür ve tırnak eksikliği

Resim11c: Parmaklar arası bandaj

Resim 11d: Dorsal lezyon ve ülserasyon

Resim 11e: Milia varlığı ve distrofik tırnak

Resim 11f: Tırnak eksikliği

Resim 12a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın avuç içi görüntüleri

Resim 13a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın ayak görüntüleri

Resim 14: Palatinal mukozada lezyon

Resim 15: Gingivitis ve maksimum ağız açıklığı

Resim 16: Epidermolizis bülloza vakamızda mikrostomi

Resim 17: Epidermolizis bülloza vakamızda ankiloglossi

Resim 18: Çapraşıklık ve maksiller atrofi

Resim 19: Yaygın çürük

Resim 20: Mine hipoplazisi olan ve protetik rehabilitasyon gören vakamız

Resim 21: EB vakamızın panoramik radyografisi. 35 ve 45 nolu dişlerin eksikliği.

Resim 22: Diğer EB vakamızın panoramik radyografisi. 35 ve 45 nolu dişlerin eksikliği.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Vakalarımızın genel bulguları

Tablo 2: Vakalarımızın intraoral bulguları

Tablo 3: Vakalarımızın genel bulgularının dağılımı

Tablo 4: Vakalarımızın intraoral bulgularının dağılımı

Tablo 5: Genel bulguların cinsiyet ile istatistiksel karşılaştırması

Tablo 6: Genel bulguların yaş grupları ile istatistiksel karşılaştırması

Tablo 7: Intraoral bulguların cinsiyet ile istatistiksel karşılaştırması

Tablo 8: Intraoral bulguların yaş grupları ile istatistiksel karşılaştırması

1. ÖZETLER

1.1. Türkçe Özet

Epidermolizis bülloza vakalarından elde edilen klinik bulguların değerlendirilmesi, oral hijyen rehberliği ve dental yaklaşımın belirlenmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Dt. Emine GÜLŞEN

Danışman: Prof. Dr. İzzet YAVUZ

Anabilim Dalı: Çocuk Diş Hekimliği Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmamızda epidermolizis bülloza vakalarından elde edilen klinik bulguların değerlendirilerek vakalarda görülen insidanslarının ortaya çıkarılması, bulguların literatürler ile karşılaştırılması, bu vakalara diş hekimi yaklaşımının belirlenmesi, vakalar ile iş birliği yapılarak yaşam kalitelerinin artırılmasına yönelik dental rehberliğin sağlanması ve diş hekimleri arasında farkındalık oluşturulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2018- 2020 yılları arasında Diyarbakır, Batman ve Şanlıurfa'da yaşayan 15'i kadın, 15'i erkek toplam 30 epidermolizis bülloza vakasının klinik bulguları, anamnezleri ve aile geçmişleri değerlendirilerek yapıldı. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda incelediğimiz toplam 30 vakamızın %66,7'sinde malnütrisyon-sık enfeksiyon hikayesi, %73,3'ünde anemi-gastrointestinal sistem komplikasyonları-ellerde kontraktür, %30'unda kalp problemi ve covid-19 hikayesi, %86,7'sinde büyüme geriliği, %60'ında gözlerde komplikasyon, %96,7'sinde tırnaklarda deformite, %76,7'sinde ayaklarda kontraktür, %96,7'sinde anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olduğu ve %33,3'ünde etkilenmiş 3.dereceden akrabası olduğu öğrenildi. Çalışmamızdaki vakalarımızın intraoral bulgularına bakıldığında

%80'inde intraoral bül ve lezyonlar, %73,3'ünde ankiloglossi ve yaygın çürük, %70'inde mikrostomi ve maxiller atrofi, %66,7'sinde vestibül sulkus obliterasyonu, %6,7'sinde mine hipoplazisi, %60'ında dişlerde çapraşıklık görüldü. Ayrıca vakalarımızın sadece %13,3'ünde oral hijyen alışkanlığının olduğu belirlendi.

Sonuç: Epidermolizis bülloza vakalarına tıp ve diş hekimlerinin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımın gerekliliği düşünüldü. Dental tedavi yaklaşımları ise estetik, fonksiyon ve fonasyonun iadesi ile birlikte normal büyüme ve gelişmeyi desteklemektedir. Diş hekimleri ve epidermolizis bülloza vakaları ile ebeveynleri oral hijyenin ve dental stabilitenin sağlanmasının öneminin farkında olmalıdır. Ayrıca diş hekimleri EB'li vakalarda, mikrostomi bulunduğu için gerekli dental tedavileri uygun anestezi şeklini belirleyerek, atravmatik olarak genel veya lokal anestezi altında gereken çalışma yöntemlerine hakim olmalıdır. Epidermolizis büllozanın diş hekimleri tarafından daha iyi anlaşılması için çalışmaların devam etmesi gerektiği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Epidermolizis bülloza, çocuk diş hekimliği, genetik, oral hijyen rehberliği, dental yaklaşım.

1.2. İngilizce Özet

ABSTRACT

Evaluation of clinical findings obtained from epidermolysis bullosa cases, oral hygiene guidance and determination of dental approach

Student's Surname and Name: Dt. Emine GÜLŞEN

Adviser of Thesis: Prof. Dr. İzzet YAVUZ

Department: Department of pediatric dentistry

Aim: In this study, we aimed to evaluate the clinical findings obtained from epidermolysis bullosa cases and to reveal the incidence of the cases, to compare the findings with the literature, to determine the dentist approach to these cases, to provide dental guidance to increase the quality of life by collaborating with the cases, and to create awareness among dentists.

Material and Method: This study was conducted by evaluating the clinical findings, anamnesis and family histories of 30 epidermolysis bullosa cases, 15 of them women and 15 of them men, living in Diyarbakır, Batman and Şanlıurfa between 2018 and 2020. The data obtained were evaluated statistically.

Results: Of the 30 cases we examined in our study, 66.7% had a history of malnutrition-frequent infection, 73.3% had anemia-gastrointestinal system complications-contracture in the hands, 30% had a heart problem and a history of covid-19, 86.7% had growth retardation, complications in the eyes in 60%, deformity in the nails in 96.7%, contractures in the feet in 76.7%, kinship between parents in 96.7% and affected in 33.3% 3. It was learned that he was a relative of. Considering the intraoral findings of our cases, 80% had intraoral bullae and lesions, 73.3% had ankyloglossi and diffuse caries, 70% had microstomy and maxillary atrophy, 66.7%

had vestibular sulcus obliteration, 6.7% had enamel hypoplasia, crooked teeth were seen in 60% of them. In addition, it was determined that only 13.3% of our cases had oral hygiene habits.

Conclusion: The necessity of a multidisciplinary approach involving medicine and dentists was considered in cases of epidermolysis bullosa. Dental treatment approaches, on the other hand, support normal growth and development along with the return of aesthetics, function and phonation. Dentists and their parents with cases of epidermolysis bullosa should be aware of the importance of maintaining oral hygiene and dental stability. In addition, dentists should be able to master the required dental treatments, atraumatically, under general or local anesthesia, by determining the appropriate form of anesthesia in cases with EB, since microstomy is available. It was thought that studies should continue in order for the epidermolysis bullosa to be understood better by dentists.

Key Words: Epidermolysis bullosa, pediatric dentistry, genetics, oral hygiene guidance, dental approach.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Epidermolizis bülloza (EB) genetik olarak otozomal dominant veya otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalık olup, derinin ve mukozaların kırılabilirliğindeki artış sebebiyle, tekrarlayıcı mekanik ve kimyasal travmalar sonucu ortaya çıkan, bül (kabarcık) oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup genetik düzensizliktir(1-3). Bül, ciltte ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarcık oluşumlardır. Bu oluşumların Çap boyutları 0.5 cm'den büyük olmakla birlikte daha küçük boyutta olan oluşumlara vezikül denir.

Büllerin meydana geliş sebebi epidermis dokusunda veya bazal membran (dermoepidermal bileşke) yapısında bulunan protein yapılarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardır(1,4).

Epidermolizis bülloza klinik ve genetik olarak çok heterojendir ve bül oluşumunun meydana geldiği deri tabakasına göre dört ana tipte sınıflandırılır: Epidermolizis bülloza simpleks (EBS), jonksiyonal epidermolizis bülloza (JEB), distrofik epidermolizis bülloza (DEB) ve kindler sendromu (KS)(5).

EB hastalarına derileri kelebeğin kanatları kadar kırılabilir olduğu için genellikle "Kelebek Çocuklar" denir. Bu kalıtsal hastalık sadece cildin bül oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğu ve solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yollar gibi mukoza zarlarında da ortaya çıkabilir(6,7).

Ekstrakütanöz belirtiler ve diğer epitelyalize organlardaki komplikasyonları EB'yi önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili çok sistemli bir hastalık grubu haline getirir(7).

Esas klinik semptom, orta veya aşırı epitel kırılabilirliğidir. Bu da bül oluşumu ve erozyonlar, ülserler, kabuklar ve genellikle atrofik skarlar gibi ikincil lezyonlarla sonuçlanır. Diğer semptomlar, özellikle EB'nin dermolitik alt tiplerde, striktürler, stenozlar ve psödosindaktili (yalancı yapışık parmaklar) gibi komplikasyonlara yol açabilir. Milia (keratin kistleri), pigment bozuklukları, mikrobiyal süperenfeksiyon, tırnak distrofisi ve alopesi (saç kıran) çeşitli EB tiplerinin diğer özellikleridir. Şiddetli EB formlarında, sistemik belirtileri yetersiz beslenme yani malnütrisyon ve bununla birlikte büyüme geriliği şeklinde metabolik bir durum olarak görebiliriz. Ayrıca

şiddetli EB formlarında sistemik belirtiler; kronik inflamasyonu, enfeksiyonları / sepsisi, anemiyi ve spesifik organ tutulumuna karşılık gelen diğer semptomları içerebilir(7).

Bu hastalık için ana risk faktörü, ailede EB öyküsüdür. Prevalans olarak bakılacak olunursa, dünyadaki her ırk ve etnik grupta bulunabilir ve her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler(6,8,9). EB'nin dünyadaki insidansı ve yaygınlığı ile ilgili epidemiyolojik veriler, farklı çalışmalarda oldukça değişkendir(5). Her 1 000 000 canlı doğumda epidermolizis büllozanın görülme oranının 8,2 ve 19,6 arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu sonuca göre EB nadir görülen hastalıklar arasında yer almaktadır(2,5,7).

Epidermolizis bülloza dünyadaki insanları etkileyen karmaşık ve etkin tedavisi olmayan bir hastalık grubudur(10,11).

Dinamik olarak değişen sağlık hizmeti yapısının temel taşları arasında kesin ve erken tanı; uzmanlaşmış merkezlerde koordine edilmiş, multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Bireye özel olarak düzenlenmiş hasta bakımı, optimize edilmiş semptomatik tedaviler ve iyileştirici terapötik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi son derece önem arz eder(7).

EB'li bireyler ve aileleri, bu genetik düzensizlik konusunda farkındalığın çok olmadığı toplumlarda psikososyal olarak da sorunlar yaşamaktadırlar. Bu bireyler henüz çocukluk çağındayken ciltlerinin kırılabilirliği ve oluşturduğu komplikasyonlar sebebiyle fiziksel ve psikolojik olarak sosyal yaşamdan kendilerini izole etmektedirler. Bu bireylerin topluma kazandırılmasında ve toplum içerisinde rahat bir şekilde yaşayabilmeleri için yaşam konforlarının artırılmasında mevcut toplumda bu konuda farkındalığın artırılması önemlidir. Epidermolizis büllozal bireylerin aileleri bu genetik düzensizliğin kalıtsal iletimi hakkında genetik rehberlik yapabilecek hekim veya kurumlara yönlendirilmelidir.

Bu çalışmamızda epidermolizis bülloza vakalarının klinik olarak incelenmesi sonucu elde edilen bulguların değerlendirilerek vakalarda görülen oranlarının ortaya çıkarılması, inceleme sonucu elde edilen bulguların literatürler ile karşılaştırılması, vakalar ile işbirliği yapılarak yaşam kalitelerinin artırılması, sosyo-psikolojik alanda etkili olan estetik, fonksiyon, fonasyonun sağlanması ve dental kaynaklı ağrılarının

minimumuna indirilmesi amacıyla gerekli olan dental rehberliğin oluşturulması ve diş hekimleri arasında konu hakkında farkındalığın oluşturulması amaçlanmıştır.



3. GENEL BİLGİLER

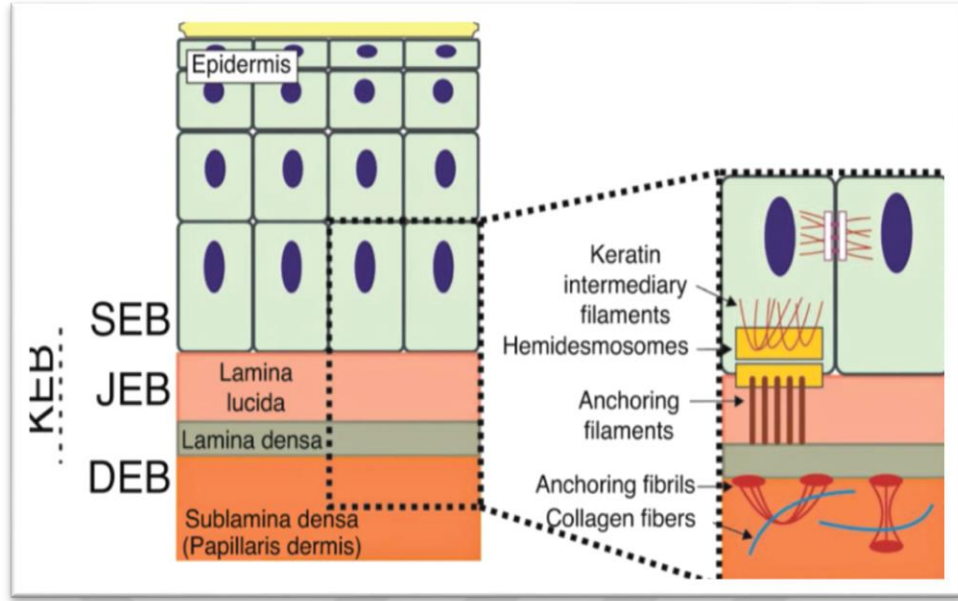
3.1. Epidermolizis Büllozanın Tanımı ve Tarihçesi

Epidermolizis bülloza (EB) genetik olarak otozomal dominant veya otozomal resesif olarak aktarılan bir hastalık olup, derinin ve mukozaların kırılma eğilimindeki artış sebebiyle, tekrarlayıcı mekanik ve kimyasal travmalar sonucu ortaya çıkan, bül (kabarcık) oluşumu ile karakterize çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup genetik düzensizliktir(1-3). Bül, ciltte ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarcık oluşumlardır. Bu oluşumların Çap boyutları 0.5 cm'den büyük olmakla birlikte daha küçük boyutta olan oluşumlara vezikül denir.

Büllerin meydana geliş sebebi epidermis dokusunda veya bazal membran (dermoepidermal bileşke) yapısında bulunan protein yapılarını kodlayan genlerdeki mutasyonlardır(1,4).

EB hastalarına derileri kelebeğin kanatları kadar kırılma eğilimi için genellikle "Kelebek Çocuklar" denir. Bu kalıtsal hastalık sadece cildin bül oluşumuna neden olmakla kalmaz, aynı zamanda ağız boşluğu ve solunum, gastrointestinal ve genitoüriner yollar gibi mukoza zarlarında da ortaya çıkabilir(6,7).

Epidermolizis bülloza hastalığının şiddeti, yaşam kalitesi üzerinde minimal düzeyde etkisi olan lokalize formlardan, hızlı ölümcül formlara kadar oldukça değişkenlik gösterir. Generalize ciddi formlarda, mevcut lezyonların kapsamı ve kronikliği ile birlikte mukozal tutulumun görülmesi malesef sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Bunlara örnek verecek olursak: yetersiz beslenme yani malnütrisyon, ağrı, eklem kontraktürleri, kronik inflamasyon, amiloidoz, kutanöz skuamöz hücreli karsinom. Bununla birlikte bazı spesifik formlar özellikle deri bulguları (tırnak tutulumu, alopesi, hiperpigmentasyon, palmoplantar keratoderma) veya ekstra kutanöz tutulum (kas distrofisi gibi) ile ilişkilidir(12).



Resim1: Derideki katmanlarına göre 4 ana EB tipi (5)

Epidermolizis bülloza kalıtsal geçişin tipine, büllelerin ayrışma seviyelerine, lezyonların klinik özelliklerine ve morfolojik yapılarına, ayrıca oluşan lezyonların yaygın veya lokalize oluşuna ve cilt dışı komplikasyonların bu duruma eşlik etmesine veya etmesine göre sınıflandırılır(1,13).

Mevcut uluslararası konsensüs sınıflandırması dört ana tip içerir: EB Simpleks (EBS), Jonksiyonal EB (JEB), Distrofik EB (DEB) ve Kindler sendromu (KS). Sınıflandırma, bül oluşumunun morfolojik seviyesine dayanmaktadır. EBS'de, bölünme intra-epidermaldir, JEB'de bazal membran boyunca ve DEB'de bazal membranın altındadır. Kindler sendromunda, dermal-epidermal bağlantı düzensizdir ve her üç seviyede de bülleler oluşabilir(5). Her ana EB tipi genetik, biyolojik veya klinik özellikleri bakımından farklılık gösterebilecek başka alt tiplere sahiptir(14).Tüm bu formlar, durumun önemiyetine, kalıtım tarzına ve sebep olan ilgili genlere bağlı olarak alt bölümlere ayrılır(15).

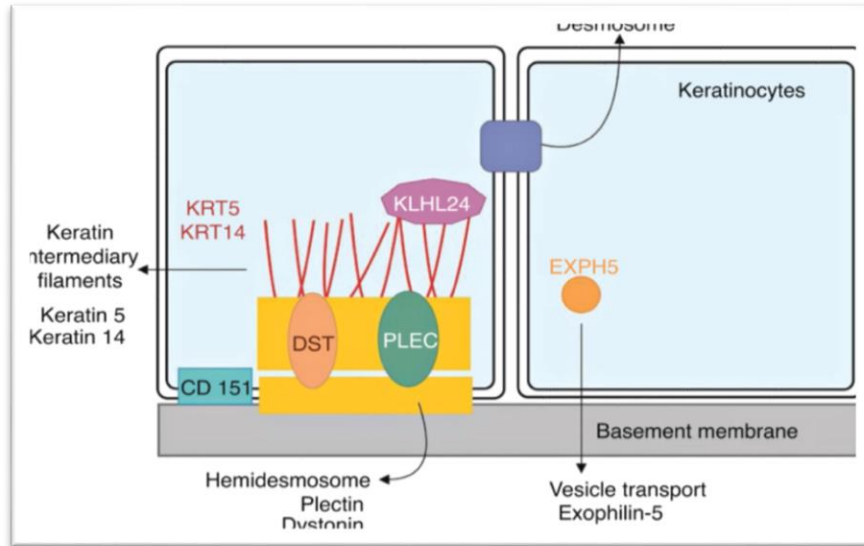
EB tiplerinin neredeyse hepsinde karakteristik bulgu, minimal bir travma sebebiyle bile cilt ve mukozaların altlarındaki dokulardan ayrılmasıdır(1). Özellikle küçük yaşlardaki bireylerde minimal düzeydeki travmalar dahi, ağrılı ve iyileşmeyen yaralar oluşturması sonucu enfeksiyonlara sebep olabilmektedir(16).

EB ile ilişkili genler, epidermiste, bazal membran alanında veya dermisen üst kısmında yapısal fonksiyonlara sahip proteinleri kodlayarak, cildin bütünlüğü ve dermis ile epidermis arasındaki adezyon için önemlidir. Dolayısıyla, genetik değişiklikler bu proteinlerin dinamiklerini ve işlevini değiştiren, epidermise (keratin hücre iskeleti ve desmozomlar gibi) ve bazal membrana (hemidesmozomlar, fokal adezyonlar, sabitleme filamentleri gibi) mekanik stabilite sağlayan yapıların arızalanmasına neden olur(5).

EB ilk defa (Hebra, 1870) tarafından klinik olarak keşfedilmiştir. EB'nin klinik keşfinden sonra EB'nin temel moleküler yapısı henüz keşfedilmemesine rağmen şiddet, prognoz, deri dışı tutulum ve kalıtım açısından belirgin bir farklılığın tespiti, klinik olarak EB'nin alt tiplerinin varlığının keşfedilmesine yol açmıştır(17).

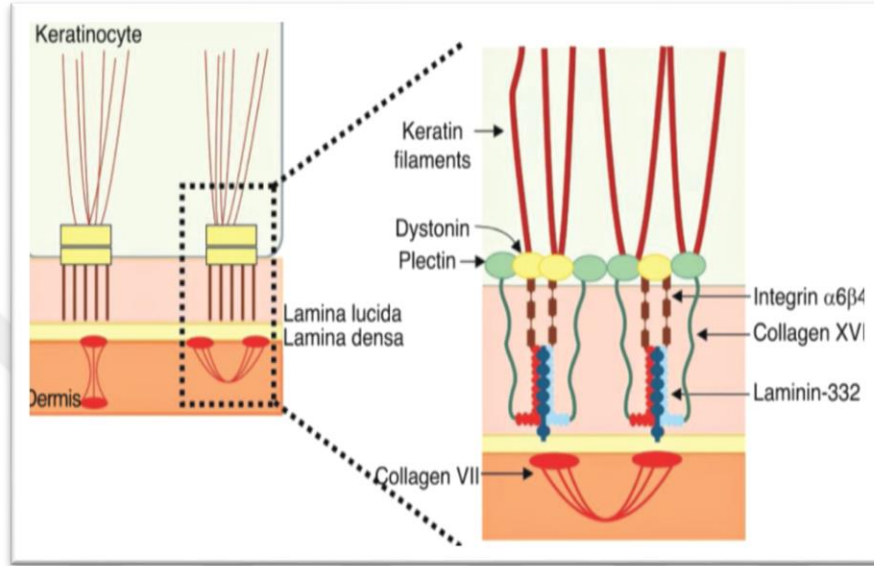
EB alt tiplerinde yapısal bazal membran değişikliklerinin ilk olarak elektron mikroskopisi ile (Palade ve Farquar, 1966, Pearson, 1962) tarafından görülmesi hastalığın ilk moleküler düzeyde ipuçlarını sağlamıştır(17).

Daha sonra anormal ara filamanlar tespit edilmiştir. Bu ara filaman proteinlerinden keratin 5 ve 14'ü kodlayan genlerdeki mutasyonların Simpleks EB'deki anormal ara filamanlarla ilişkisi (Bonifas ve diğerleri, 1991, Coulombe ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir(17).



Resim 2: Epidermoliz büllöza simplex'in (EBS) ile ilişkili hücresel komplekslerin ve proteinlerin temsili (5).

Jonksiyonal EB’de (JEB) elektron mikroskobu tarafından görülen sabitleme filament anormallikleri ve ardından sabitleyici filament proteini Laminin 332 (L332) ile ilişkisi (Marinkovich ve diğerleri, 1992, Rousselle ve diğerleri, 1991) tarafından keşfedilmiştir. Daha sonra bu durum (Uitto ve diğerleri, 1995) tarafından L332 genlerindeki JEB ile ilişkili mutasyonların keşfine zemin hazırlamıştır(17).



Resim3: Deri katmanlarının yapışmasında rol oynayan ana yapıların şematik gösterimi. Jonksiyonal epidermolizis büllozanın (JEB) (şeklin sağında) ile ilişkili ana proteinler, keratin ara liflerinin dermisteki tip VII kolajen tarafından oluşturulan ankrj fibrillerine bağlanması(5).

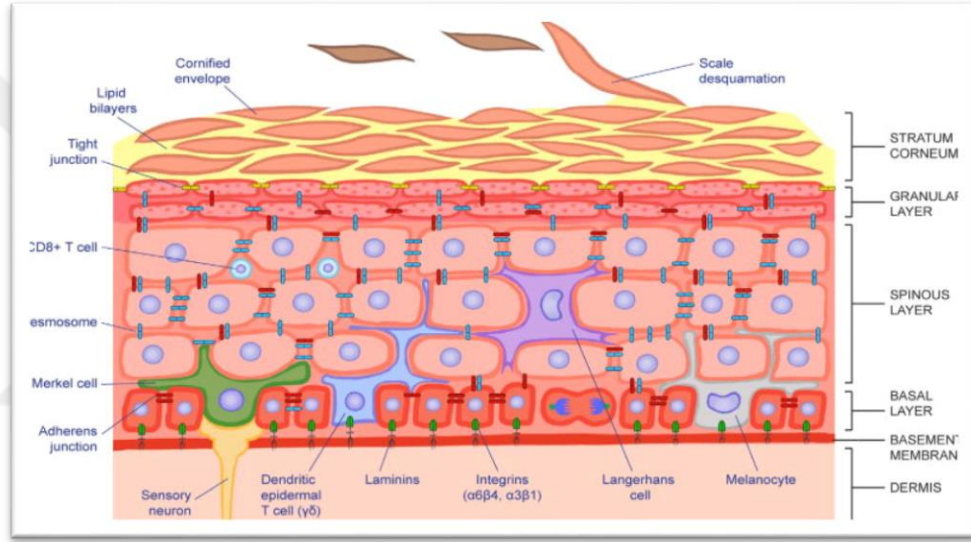
Distrofik EB (DEB) 'de ankrj fibril eksikliklerinin belirlenmesi, ankrj fibril komponent tip VII kollajenin (C7) keşfi (Burgeson ve ark., 1985, Keene ve ark., 1987), C7'nin resesif DEB'de (RDEB) yokluğunun keşfi (Bruckner-Tuderman ve diğerleri, 1989) ve C7 COL7A1 geninin (Parente ve diğerleri, 1991) moleküler klonlanması, DEB ile ilişkili COL7A1 mutasyonlarının (Christiano ve diğerleri, 1993, Hilal ve diğerleri, 1993) keşfedilmesine yol açtı(17).

Daha sonra diğer nadir EBS ve JEB alt tiplerinde belirgin moleküler defektler bulundu (Has ve ark., 2018, McGrath, 2015). Tüm bu çabalarla EB alt tiplerinin büyük çoğunluğunun moleküler temeli oluşturulmuştur(17).

3.2. Epidermis Dokusunun Tanımı ve Gelişimi

Cilt, yüzey alanı olarak vücuttaki en büyük organdır(18,19). Vücudun tüm dış yüzeyini kaplar, patojenlere, UV ışığına ve kimyasallara karşı birinci dereceden bir bariyer görevi görür ve bununla beraber yaralanma durumunda mekanik bir bariyer olarak görev yapar(20). Tüm vücudumuzu kaplar ve ağız, göz ile genital alanda mukozalar olarak tanımladığımız yapı ile devam etmektedir, bununla beraber su kaybını ve toksik madde emilimini engelleyen önemli işlevlere sahiptir(21).

Cilt yani deri epidermis, dermis ve hipodermis olarak 3 yapıdan oluşur(22).



Resim 4: Derinin katmanları ve hücreler arası bağlantı(23)

Epidermis, intrauterin yaşamın dördüncü haftasının sonunda yüzey ektoderminden gelişmeye başlar(24).

Epidermis ise kendi içinde 4 tabakadan oluşur. Bunlar; stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum ve stratum corneum. Dermis tabakası yüzeysel olarak papiller dermise ve daha derin olarak retiküler dermise ayrılır(22).

Epitel, homeostazda doku bariyerlerinin oluşturulmasında temel bir sorumluluk da dahil olmak üzere birçok kritik role sahiptir(25). İç ortamın dış ortamdan ayrılmasındaki temel role ek olarak, epitel bariyerleri çoklu organlarda besin, sıvı, elektrolit ve metabolik atık dengesini korur(25). İşlevsel olarak dokuları korunurken, ayrıca epitel bariyerin her organa özgü fonksiyonları vardır ve yapısal olarak, epitel

bariyeri organlar arasında farklıdır. Cilt bariyeri, kritik bir savunma mekanizması sağlayan son derece organize, katmanlı bir yapıya sahip skuamöz bir hücre tabakası olarak çok hücrelidir(26). Akciğer bariyeri, havadaki gaz değişimini en üst düzeye çıkarmak için tasarlanmış son derece incedir(27). Böbreğin 2 epitel bariyeri vardır. Birincisi sıvı filtrasyonunu kolaylaştıran nispeten 'sızdıran' glomerüler bariyer ve ikincisi atıkların uzaklaştırılması ve su dengesi için gerekli tübüler epitel bariyeri(28,29). Bağırsak bariyeri ise emilim için tasarlanmıştır ve ayrıca bağırsak mikrobiyomunu vücudun geri kalanından ayırır(30).

Çok hücreli organizmalarda bulunan hücrelerin metabolik veya katabolik faaliyetleri büyüyüp çoğalma aşamalarında, farklılaşma ve göç gibi fizyolojik olaylarda farklı hücresel moleküller yapıları ve oluşumları kullanarak komşu hücreleri ile hücreler arası iletişim, bağlantı ve tutunma gerçekleştirirler(31). Gerçekleşen bu bağlantılar yani hücrelerarası bağlantılar oluşurken çoğunlukla hücre iskeleti elemanlarıyla da ilişki kurulur ve kurulan bu ilişkiler hücreler arası adezyonlar ile kuvvetlendirilir(32).

Epitel hücrelerinin mekanik veya diğer etkenler sonucu dağılıp birbirlerinden ayrılmalarının önüne geçen, basınç kuvvetleri karşısında dayanıklı olmalarını sağlayan 2 faktör vardır(33):

1. Hücre-matriks bağlantıları: hücrelerin bulunduğu ortamtaki ekstraselüler matriks aracılığıyla bir arada olmaları

2. Hücre-hücre bağlantı tipi: Komşu hücrelerin birbiriyle direk teması ve birbirlerine tutunması

Hücrelerin bir arada tutunup birbirlerine yapışmalarını sağlayarak aralarından bir takım sıvıların ve maddelerin geçişine engel olan oluşumlar, hücreler arasında var olan bazı bağlantılardır. Bu sayede dokular arasında fiziksel bir bariyer oluşturur. Epitel hücrelerinde bulunan çeşitli tipteki hücreler arası bağlantılar hücrenin yan yüzeyinde yukarıdan aşağıya doğru belirli bir sıra içinde yer alırlar. Mekanik olarak hücreler arası bağlantı tipine bakıldığında üç tip oluşum vardır (33).

1. Sıkı Bağlantı (Zonula Okludens): Hücrelerin birbirlerine karşılıklı gelen dış yaprakları birbirlerine çok fazla yerden kaynaşmıştır. Kaynaşmayla beraber hücreler arasında normalde bulunan boşluklar tamamıyla ortadan kalkmıştır.

2. Ara bağlantı (Zonula Adherens): Sıkı bağlantı (zonula okludens)'ların hemen alt katmanında lokalize olurlar.

3. Desmozomlar (Makula Adherens): Yan yana bulunan iki hücreyi, her bir yarım parçası karşı yüzeylerde bulunan düğme şeklindeki yapılarla birbirlerine tutundururlar. Ayrıca epitel hücrelerinin bağ dokusunda oturduğu kısımlarında yarım desmozomlar (hemidesmozom) görülebilir(34).

3.3. Epidermolizis Büllozanın Teşhis ve Tanı Yöntemleri

Işık mikroskopi, Transmisyon Elektron Mikroskopisi (TEM), İmmünflöresan antijenik haritalama (İAH) ve mutasyon analizi başlıca tanı yöntemleridir(1). Mutasyon analizi yöntemi zaman alıcı olmakla birlikte pahalıdır, ancak immün haritalama yöntemi planlandıktan sonra yapılabilir. Bu yöntemler aynı zamanda prenatal tanı amaçlı da kullanılırlar. Amnion sıvısında bakılan bazal membran proteinlerinin var olup olmaması tanı için önemlidir(1,35).

Çeşitli EB formlarının teşhisi ve yönetimi karmaşıktır ve disiplinler arası iş birliği gerektirir. Tüm EB hastaları için moleküler teşhis şiddetle tavsiye edilir, çünkü kalıtsal modun kesin tanı ve bilgisi prognoz, genetik danışmanlık, doğum öncesi tanı ve kişiselleştirilmiş tedavilerin planlanması için önemlidir(14). Bununla birlikte, eğer moleküler tanılama mevcut değilse, EB tipi ve hatta alt tipleri tahmin etmek için yakın zamanda geliştirilen bir klinik tanı matrisi uygundur(36).

Moleküler teşhis için iki aşamalı bir prosedürün yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Geleneksel olarak, önce bir deri biyopsisinin immünofloresan haritalaması yapılır, ardından immünofloresan paternine göre belirlenen aday genlerin mutasyon analizi yapılır(14).

Moleküler genetik teşhis, EB'nin genetik olarak heterojenitesinin açığa çıkarılmış olmasına yol açmıştır. Bunun yanında çip tabanlı teşhis veya ekzom sekanslaması gibi modern yüksek verimli teknolojiler muhtemelen ultra nadir EB formlarında birkaç yeni gen daha ortaya çıkaracaktır(14).

Yeni nesil sekanslama teknolojilerinin geliştirilmiş olması, bir deri biyopsisinin immünofloresan boyamasını ilk adım olarak günümüzde gereksiz hale getirdi. Fakat bununla birlikte, genellikle belirsiz olan genetik bulguların doğrulanması için önemli ve gereklidir(37).

Yine benzer şekilde, mevcut bir deri biyopsisinin transmision elektron mikroskobu özellikle günümüzde artık tanı için nadiren kullanılsa da, EB'deki mutasyonların sonuçlarını ve cilt araştırmalarını belirlemek için büyük bir değer olmaya devam edebilir(14).

3.4. Epidermolizis Büllozanın Etiyolojisi, Patogenezi ve Kalıtım Kalıpları

Kalıtsal epidermolizis bülloza (EB), küçük mekanik veya kimyasal travmaya yanıt olarak, oluşan büller, erozyonlar ve özellikle cilt ile birlikte mukozalarda da görülen kırılgnlık ve yaralanmalar ile karakterize, heterojen bir genetik bozukluklar grubudur(5).

EB sıklıkla otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) olarak kalıtılan genetik kusurdan kaynaklanır(1,5,6).

EB, epitelde bulunan önemli adezyon proteinlerindeki kusurların sebep olduğu ciddi deri ve deri dışı tutulumlardan, ince moleküler kırılgnlığa kadar geniş bir fenotip spektrumu içerir. Adezyon proteinlerindeki kusurlara örnek verecek olursak, laminin 332 veya tip VII kollajen genlerindeki kusurlar sonucu fonksiyon kaybı bozukluğu. Bahsedilen ince moleküler kırılgnlığındaki kusura ise tek amino asit değişimleri örnek verilebilir(37).

20 farklı gende bu hastalığa neden olan varyantlar, EB'in genetik ve alelik heterojenitesini (aynı gende oluşan faklı mutasyonların faklı hastalıklara neden olabilmesi) açıklamaktadır(38).

EB ile ilişkili genler; hücre içi, transmembran veya hücre dışı proteinleri etkilemektedir. Esas olarak ise hücre iskeletinin yapısal bileşenlerini (keratin 5 ve 14), hücre matrisini (integrin $\alpha6\beta4$, tip XVII kollajen, laminin 332, tip VII kollajen, integrin

$\alpha 3$ alt birimi, kindlin- 1) veya hücre-hücre adezyonlarını (desmoplakin, plakopilin, plakogloblin) etkilemektedir(37).

Bugün bilindiği kadarıyla JEB böbrek, akciğer ve deri tutulumu gösteren ve integrin alfa3 genindeki mutasyonlardan kaynaklanan alt tipleri barındırdığı görülmüştür(39). Bunun yanında bugün bilindiği kadarıyla Distrofik EB'nin tüm formlarına kollajen VII genindeki mutasyonlar neden olur ve bu durum hastalık patogenezini ve hedeflenen tedavilerin araştırılması için ipucu sağlar(14).

3.5. Epidermolizis Büllozanın Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Bu hastalık için ana risk faktörü, ailede EB öyküsüdür. Prevalans olarak bakılacak olunursa, dünyadaki her ırk ve etnik grupta bulunabilir ve her iki cinsiyeti de eşit olarak etkiler(6,8,9). Her 1 000 000 canlı doğumda epidermolizis büllozanın görülme oranı 8,2 ve 19,6 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir(5). Bu sonuca göre EB nadir görülen hastalıklar arasında yer almaktadır(2,7).

EB'nin sınıflandırılması çok karmaşıktır, çünkü önemli sayıda gendeki değişikliklerle ilişkili çeşitli şiddet seviyelerine sahip bir dizi fenotip içerir. EB 4 ana tip (Simpleks tip, Jonksiyonal tip, Distrofik tip ve Kindler sendromu) ve çok sayıda alt tip olarak sınıflandırılır. Epidermolizis büllozaya, dermal-epidermal yapışmada yer alan proteinlerdeki kusurlar neden olur. Bu kusurlar ile alakalı olarak 20'ye yakın gen karakterize edildi ve bununla beraber 1000'den fazla mutasyon tespit edildi. Tüm bu veriler doğrultusunda tanı kompleksleri oluşturuldu(7,40).

1962 yılında Pearson elektron mikroskopik teşhis yöntemlerine dayanarak EB'yi toplam üç büyük fenotipik gruba ayırmıştır(1). Bu gruplandırma sırasıyla; EB simpleks (EBS), EB jonksiyonal (JEB), distrofik EB (DEB)'dir.

Daha sonraları 2007 yılında yapılan toplantıda görüş birliğine varılarak yeni bir sınıflama yapılmış ve sonuç olarak EB dört ana gruba ayrılmıştır(1).

Ayrıca EB'nin ana gruplarının alt gruplara sınıflandırılması da yapılmıştır. Ve bu sınıflandırmada histolojik hasarın derecesinin yanı sıra, kalıtım türünün baskın mı yoksa çekinik mi olduğu da dikkate alınmıştır(13,41).

| EB (sub-) type | Inheritance | Mutated gene | Affected protein |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Epidermolysis bullosa simplex, EBS (intra-dermal [epidermolytic] blisters) | | | |
| Suprabasal EBS (cytolysis of suprabasal keratinocytes) | | | |
| Acral peeling skin syndrome | AR | <i>TGM5</i> | Transglutaminase-5 |
| Superficial EBS | AD | ? | ? |
| Acantholytic EBS (includes variants formerly termed lethal acantholytic EBS and lethal congenital EBS) | AR | <i>DSP, JUP</i> | Desmoplakin, plakoglobin |
| Skin fragility syndromes (very rare variants) | | | |
| Desmoplakin deficiency (skin fragility/woolly hair syndrome) | AR | <i>DSP</i> | Desmoplakin |
| Plakoglobin deficiency | AR | <i>JUP</i> | Plakoglobin |
| Plakophilin deficiency (skin fragility/ectodermal dysplasia syndrome) | AR | <i>PKP1</i> | Plakophilin 1 |
| Basal EBS (cytolysis of basal keratinocytes) | | | |
| Localized EBS (formerly type Weber-Cockayne) | AD | <i>KRT5, KRT14</i> | Keratin 5, keratin 14 |
| Generalized severe EBS (formerly type Dowling-Meara, herpetiform EBS) | AD | <i>KRT5, KRT14</i> | Keratin 5, keratin 14 |
| Generalized intermediate EBS (formerly EBS, generalized-other; non-Dowling-Meara; EBS, type Koebner) | AD | <i>KRT5, KRT14, COL17A1</i> | Keratin 5, keratin 14, type XVII collagen |
| EBS with mottled pigmentation | AD | <i>KRT5</i> | Keratin 5 |
| EBS with migratory circinate erythema | AD | <i>KRT5</i> | Keratin 5 |
| Autosomal-recessive EBS K14 | AR | <i>KRT14</i> | Keratin 14 |
| Trauma-induced skin blistering | AR | <i>EXPH5</i> | Exophilin-5 |
| EBS with muscle dystrophy | AR | <i>PLEC1</i> | Plectin |
| EBS with pyloric atresia | AR | <i>PLEC1, ITGA6, ITGB4</i> | Plectin, integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$ |
| EBS type Ogna | AD | <i>PLEC1</i> | Plectin |
| Autosomal-recessive EBS, BP230 deficiency | AR | <i>DST</i> | Bullous pemphigoid antigen 1 (BP230) |
| Autosomal-recessive EBS, exophilin-5 deficiency | AR | <i>EXPH5</i> | Exophilin 5 |
| Junctional epidermolysis bullosa, JEB (junctional [lucidolytic] blisters within the basement membrane zone) | | | |
| Generalized JEB | | | |
| Generalized severe JEB (previously type Herlitz) | AR | <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> | Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain |
| Generalized intermediate JEB (formerly type non-Herlitz; JEB, generalized other; GABEB) | AR | <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> | Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ laminin 332 chain |
| JEB with pyloric atresia | AR | <i>ITGA6, ITGB4</i> | Integrin $\alpha 6$, integrin $\beta 4$ |
| JEB, late onset (formerly progressive) | AR | <i>COL17A1</i> | Type XVII collagen |
| Localized JEB, | AR | <i>COL17A1</i> | Type XVII collagen |
| JEB with respiratory and renal involvement (previously EB congenital nephrotic syndrome-interstitial lung disease) | AR | <i>ITGA3</i> | Integrin $\alpha 3$ |
| Localized JEB | | | |
| Localized JEB (previously localized JEB, non-Herlitz) | AD | <i>COL17A1</i> | Type XVII collagen |
| JEB inversa | AR | <i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> | Laminin $\alpha 3$, $\beta 3$, $\gamma 2$ -chains of laminin 332 |
| JEB, laryngo-onycho-cutaneous syndromes | AR | <i>LAMA3A</i> | Laminin $\alpha 3A$ chain of laminin 332 |
| Dystrophic epidermolysis bullosa, DEB (dermolytic blistering below the lamina densa) | | | |
| Dominant DEB | | | |
| Generalized dominant DEB (formerly type Pasini, Cockayne-Touraine) | AD | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Acral dominant DEB | AD, AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Pretibial dominant DEB | AD, AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Dominant DEB pruriginosa | AD, AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Dominant DEB, nails only | AD | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Dominant DEB, bullous dermolysis of the newborn | AD, AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Recessive DEB | | | |
| Generalized severe DEB (formerly type Hallopeau-Siemens) | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Generalized intermediate DEB (formerly type non-Hallopeau-Siemens; RDEB, generalized other) | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Recessive DEB inversa | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Localized recessive DEB (formerly acral recessive DEB) | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Pretibial recessive DEB | AD, AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Recessive DEB pruriginosa | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Recessive DEB (centripetal variant) | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Recessive DEB, bullous dermolysis of the newborn | AR | <i>COL7A1</i> | Type VII collagen |
| Kindler syndrome (intraepidermal, junctional or sub-lamina-densa blisters) | AR | <i>FERMT1 (KIND1)</i> | Fermitin family homolog 1 protein (kindlin-1) |

Resim 5: Martin ve Christine'ye göre EB'nin tipleri, kalıtım paterni ve etkilenen proteinleri(7)

3.5.1. Epidermolizis Bülloza Simpleks (EBS)

EBS'in görülme sıklığı yaklaşık olarak bir milyon canlı doğumda 1,31-30 civarında olduğu tahmin edilmektedir(1,5). EBS genellikle otozomal dominant olarak kalıtılır(6,7).

EBS'in tüm formları mekanik bir sürtünme veya travma sonucu oluşan bülleler ile karakterizedir.

EBS, epidermolizis bülloza hastalığının en yaygın görülen tipidir(5). Yaklaşık olarak tüm EB vakalarının % 75-85'ini oluşturmaktadır(6,7).

Keratoderma, alopesi (saç kıran), tırnak distrofisi ve mukozal tutulum çok nadirdir. Skar oluşturarak iyileşme, milia (yüzeysel keratin kistleri) ve tırnak distrofisi EBS'de JEB ve DEB'ye göre çok daha az görülür(1).

EBS'de hastalık aktivitesinin görülmeye başlaması genellikle doğumda veya hemen akabinde başlar fakat bununla birlikte daha az şiddetli olgularda bu hastalığın ortaya çıkışı yaklaşık olarak ikinci veya üçüncü dekatta olmaktadır. Yaşla birlikte EBS'de gerileme olabilmektedir. Sıcakla birlikte terleme ile lezyonlarda ve büllelerde artış görülebilir(2).

EBS kendi içinde alt tiplere ayrılmaktadır. EBS klasik alt tipinde bazal tabaka boyunca epitelde ayrışma olur. EBS'nin daha nadir formlarında ise dokudaki ayrışma suprabazaldır(1).

EBS'nin çoğu alt formunda bazal tabakada bulunan keratinleri (KRT5, KRT14) kodlayan genlerde mutasyonlar vardır(42). Ve bu mutasyonlar epidermis içindeki keratinosit hücre iskeletlerinin bozulmasına yol açar(6).

Güncel olarak EBS tedavisi, yara bakımı, semptomatik rahatlama ve enfeksiyon gibi ikincil komplikasyonların hafifletilmesi amacıyla büllelerin bakımı ile sınırlıdır(43). Ağrı yönetimi, asetaminofen, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) ve şiddetine bağlı olarak opioidlerin birlikte kullanımını içerir. Bunların yanı sıra ağrı nöropatik kökenli ise trisiklik antidepresanların tercihi söz konusu olabilir. Kaşıntı durumlarında antihistaminikler ile tedavi tercih edilebilir(6). Bülleler enfekte olursa, antibiyotik kullanımı endikedir, ancak sadece kısa süreler boyunca ve

direnç oluşumunu önlemek için antibiyotik türünü değiştirerek kullanımı daha uygundur(44).

3.5.2. Jonksiyonal Epidermolizis Bülloza (JEB)

Dermo-epidermal bileşkede bulunan lamina lusidanın ayrışması ile karakterizedir(1). Kalıtım şekli çoğunlukla otozomal resesiftir(7). Hayatı tehdit edebilen şiddetli formlarından nispeten daha hafif diyebileceğimiz formları içeren spektruma sahiptir(1).

JEB tiplerinde en karakteristik diyebileceğimiz klinik bulgu diş minesini hipoplazisidir(45). Dişlerin bir kısmında veya hepsinde diş yüzeyinde lokalize ya da yaygın yüksük-benzeri yapılar vardır(1). Lokalize ve generalize 2 major tipi bulunmaktadır:

- Lokalize JEB; sıklıkla eller, ayaklar, dirsekler ve dizler ile sınırlı lezyonlar görülür.
- Generalize JEB; doğumda zaten mevcut olan geniş mukokutanöz büller vardır. Genellikle atrofik skarlarla iyileşme görülür ve özellikle perioral, perinasal, yüz, aksiller bölgelerde granülasyon dokusunun aşırı oluşumu ile karakterize edilir. Karmaşık konjonktival, oral, gastrointestinal, solunum ve ürogenital mukoza zarı tutulumları görülür. Mortalite yaşamın ilk yıllarında sepsis, pnömoni, laringotrakeal obstrüksiyon sebebiyle yaklaşık olarak % 100'dür(1,7).

3.5.3. Distrofik Epidermolizis Bülloza (DEB)

Otozomal dominant ve otozomal resesif olmak üzere iki formda kalıtımı mevcuttur(7). Otozomal dominant formunda bulgular klinik olarak resesif formuna göre daha hafiftir(1).

Elektron mikroskopik inceleme sonucu; ayrılmanın dermoepidermal bileşkenin dermal yüzünde, bazal laminada olduğunu ve bunun yanında hem normal deride hemde büllü deride anchoring fibrillerin azaldığını ya da olmadığını göstermiştir(1).

COL7A1 geninde tip VII kollajeni kodlayan 600'den fazla ve genellikle aileye özgü özel mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu da anchoring fibrillerinin değişken yapısal ve fonksiyonel bozulmasına yol açar(46).

DEB'li hastalarda çoğunlukla bül, milia oluşumu, erozyon, atrofik skar, tırnak distrofisi veya tırnak yokluğu gibi klinik bulgular gözlenir(1,47).

- Otozomal Dominant DEB; etkilenen kişiler çoğunlukla sağlıklı ve normal yapıdadır(1). Ağırlıklı olarak cilt tutulumu hipopigmente papüller şeklindedir ve tipiktir(7).

- Otozomal Resesif DEB (RDEB); yaygın distrofik skarlaşma, müköz membranlarda şiddetli tutulum ve deformiteler ile karakterize olmakla birlikte hayatı tehdit eden bir DEB formudur. Dizler, dirsekler, eller, ayaklar, boyun, omuzlar ve omurgada kronik granül yaralar bulunur. Oral, özofagus, anal, oküler mukoza zarı tutulumu görülür. Mikrostomi, azalmış dil hareketliliği ve aşırı çürük yetersiz beslenmeye yol açar(7). Yaygın büller özellikle alt ekstremitelerde geniş erozyonlar şeklinde görülür. Bu erozyonları ve bülleri, atrofik skarlaşma takip eder. Skarlar üzerinde milia oluşumu gözlenebilir ve hatta şiddetli olgularda cilt parşomene benzer bir şekilde incelmıştır. Özellikle el ve ayak parmaklarındaki deride görülen yapışıklık, psödosindaktiliye bağlı olarak hareket kısıtlılığı ortaya çıkarır. Bu yapışıklıkların görülmesi sonucu el ve ayaklar tek parmaklı eldiven görünümü alırlar. Tekrarlayan büllerin parmak füzyonu ve eklemlerde fleksiyon kontraktürleri ile sonlanmış olması hastalığın en önemli diyebileceğimiz komplikasyonlarıdır(1).

3.5.4. Kindler Sendromu

Otozomal resesif olarak kalıtılır. Travma sebebiyle oluşan büllerin yerinde gelişen progresif atrofi ve poikiloderma (deride atrofi ve pigmenter değişikliklerin kombinasyonu, benekli deri görünümü) ile karakterizedir. Deri bulgularının arasında akral bül oluşumu, el ve ayak parmakları arasında perdelenme, deri frajilitesi ve daha sonraki dönemlerde poikilodermik pigmentasyon ve çok hafif bir güneş ışığı maruziyeti sonrasında bile gelişebilen fotosensitivite mevcuttur(1,48).

Diş eti iltihabı yaygındır, özofagus ve ürogenital stenozların yanı sıra gastrointestinal semptomlar da mümkündür. Buna ek olarak, cilt tümörleri gelişimi bakımından risk daha fazla vardır(7,49).

3.6. Epidermolizis Büllozada Etkilenen Yapılar ve Bulguları

3.6.1. Genel Bulgular

3.6.1.1 Cilt

Epidermolizis büllozada etkilenen geniş bir cilt yelpazesi vardır. Bu yelpaze büllelerden, uzun ve birleşik ülserlere kadar değişebilmektedir. Ayrıca yaygın skatrizasyon, pigmentasyon anomalileri, hareket kısıtlılığı, alopesi (saç kıran), tırnak distrofisi ve uzuv kıvrımlarının füzyonu bu yelpazenin içerisinde(7).

3.6.1.2 Cilt dışı bulgular

Epidermolizis büllozanın birçok tipinde, morbiditeye ve bazı olgularda ölüme yol açan cilt dışı komplikasyonları mevcuttur. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Malnütrisyon
- Anemi
- Enfeksiyon
- Tırnak distrofisi
- Büyüme geriliği ve pubertede gecikme
- Osteopeni/Osteoporoz
- Oral mukoza komplikasyonları
- Muskuloskeletal komplikasyonlar
- Oküler komplikasyonlar
- Gastrointestinal sistem (GIS) komplikasyonlar
- Genitoüriner sistem (GUS) komplikasyonları

- Üst solunum yolları komplikasyonları
- Kardiomyopati (1,5).

Malnütrisyon bakımından riski en fazla RDEB'dadır(1). Ağız içi ağırlı bül ve lezyonlar, ankiloglossiye bağlı dilin kısıtlı hareketleri, yaygın çürük, ağız açıklığının yetersiz olması EB'li bireylerde beslenme yetersizliğine sebep olabilir.

Anemi, kronik hastalığa ve demir eksikliğine bağlı gözlenebilir. Malnütrisyon sonucu yetersiz beslenme, gis kanalındaki skatrizasyona bağlı yetersiz besin emilimi, mide mukozasındaki kanamaya bağlı kronik demir kaybı anemiye sebep olan faktörler arasındadır(7).

Büyüme geriliği ve pubertede gecikme görülebilmektedir. Hastalık başlangıç yaşı, şiddet ve süre büyüme ve puberte gecikmesini etkileyen faktörlerdir. Büyüme geriliğinin sebebi olarak malnütrisyon ve oluşan skar dokusu düşünülmektedir(7). Bununla birlikte EB hastalarında pubertede gecikmenin nedenleri henüz tam olarak bilinmemektedir(1).

EB'nin birçok tipinde özellikle RDEB'da olmak üzere kornea ve konjunktivada, göz kapağında bül ve atrofik skar oluşumuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Korneal opasite, konjunktiva ülserleri ve skatrisler bunlar arasında sayılabilir(50).

Gastrointestinal komplikasyonlar arasında bulunan ve en sık gözlenen özefajiyal stenoz olup gastro özefagel reflü, disfaji, gastrit, kabızlık, mukozal ülser, anal stenoz, irritabl barsak sendromu ise görülebilen diğer gastrointestinal komplikasyonlardır(1,7).

Genitoüriner komplikasyonlar; genital bölgede skar oluşumu, üreteral stenoz, idrar retansiyonu, glomerülonefrit, kronik böbrek yetmezliği, renal amiloidozdur(51,52).

Kabalaşmış ses, trakeolaringeal stenoz veya striktür, vokal kordlarda striktür, üst solunum yolu komplikasyonları arasında sayılabilir(1,7).

Kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının en önemlisi osteoporoz gelişimidir. İmmobilité, kronik inflamasyon, pübertede gecikme ve nutrisyonel eksiklikler gibi durumlara bağlı osteopeni ve osteoporoz olabilir. Ayrıca bunların dışında psödosindaktili (parmak yapışıklılığı), özellikle RDEB’de fleksiyon kontraktürleri ve el deformiteleri, tokmak el oluşumu görülebilmektedir(53).

Kardiomyopati en sık RDEB’da gözlenir. Ortalama 8 yaş civarında gözlenir. %30 ölümcül olabilir. Etyolojide selenyum, kronik anemi, karnitin eksikliği, viral miyokardit suçlanmaktadır(1,54).

3.6.2 Oral Bulgular

Bu lezyonlar genellikle deride görülür, ancak mukozal lezyonlar da yaygındır. Herhangi bir tedavi şeklinin planlanmasından önce doğru tanı gereklidir ve bu teşhisi sağlamada oral belirtiler paha biçilmezdir(55).

EB’nin oral bulguları:

- Perioral-intraoral bül ve lezyonlar
- Ankiloglossi (dil bağı)
- Mikrostomi
- Vestibül sulkus obliterasyonu (vestibül sulkus sığlığı)
- Mine hipoplazisi
- Yaygın çürük
- Maksiller atrofi
- Candida enfeksiyonlarına yatkınlık
- Squamoz hücreli karsinoma(55–57).

3.6.2.1. Perioral-İntraoral Bül ve Lezyonlar

Bül, ciltte ve mukozalarda içi sıvı dolu kabarık oluşumlardır. Çapları 0.5 cm’den büyüktür, daha küçük olanlarına vezikül denir.

Ağız boşluğunda oluşun lokalize büller EB'nin her türünde görülen ortak karakteristik bulgudur(41).

EB'nin oral bulgularının sıklığı ve şiddeti, hastalığın tipine göre değişir; bununla birlikte, genel olarak, EB'nin oral mukozal lezyonları, küçük veziküllerden büyük boyuttaki bülbüllere kadar değişen vezikülo-büllöz lezyonları içerir. Bu lezyonlar tüm mukozal yüzeylere yayılabilir. Farklı EB tipleri arasında oral tutulumun yaygınlığı ve ciddiyeti açısından farklılıklar vardır, özellikle bu oral mukozal tutulumdan jeneralize RDEB'li hastalar en ciddi şekilde etkilenmektedir(3,58).

Fotobiomodülasyon terapi, analjezik, antiinflamatuvar ve biyo-modüle edici özellikleri nedeniyle, mukozal yüzeylerdeki farklı rejenerasyonları tedavi etmek için uygun rejeneratif etkilere sahip bir yöntem olarak kabul edilir(59). EB oral lezyonların tedavisi için kord kanından (CBPG) türetilen bir trombosit jelin kullanımı son yıllarda etkin olarak görülmüştür(60). 3 yıllık sürekli çalışmalardan sonra, fotobiomodülasyon terapinin EB'ye bağlı oral eroziv lezyonları olan hastalarda tercih edilen tedavi olarak kord kanıyla birlikte kullanılabileceğini önermekteyiz(61). Bununla birlikte, kord kanının elde etmenin zorluğu göz önüne alındığında, sadece lazer fotobiomodülasyon terapisinin kullanımı bile, özellikle kısa vadede mükemmel bir terapötik yardım olarak kabul edilebilir(61).

EBS'li hastaların% 2'sinde oral mukozal ülserasyon tanımlandı(45). Oral mukozal tutulumun perinatal dönemde daha sık olduğu bildirilmiştir, ancak bazı hastalarda erken çocukluk döneminde veya daha sonra da devam etmiştir(58).

JEB'li hastalarda oral mukozada büyük mukozal büll ve granülasyon dokusu alanları nadir görülür ancak büll ve kabarcıkların öyküsü ve varlığı yüksektir (% 88,8) (58). Bu tip EB hastalarında nadiren ciddi intraoral skarlaşma kanıtlanmıştır(3,58,62).

Perioral doku tutulumu yüzün çok geniş bölgelerini içerebilen ve hatta burun deliklerinin tıkanmasına da neden olabilen perioral ve perinazal kabuklu ve granüler hemorajik lezyonlardır. JEB'in Herlitz alt tipinde olan hastalarda yaşamın altıncı ve on ikinci ayı arasında bu durum gelişme eğilimindedir. Herlitz JEB'li tüm hastalarda bu lezyonlar kaydedildi ve hayatta kalan hastalarda ergenlik sırasında veya sonrasında düzelme eğilimi gösterdi. Herlitz JEB için patognomonik olduklarına inanılmaktadır(45).

3.6.2.2 Ankiloglossi (dil bağı)

Beslenme ve konuşma problemlerine neden olan genelde konjenital bir anomalidir(63). Morfolojik olarak bakıldığında ağız tabanından başlayarak dilin uç kısmına doğru uzanan ve değişen kalınlıklarda olabilen lingual frenulum ile karakterizedir. Fonksiyonel olarak bakıldığında ise dil hareketlerinin kısıtlanması ve bununla birlikte dilin dışarıya çıkarılmaması gözlenmektedir. Bu tabloda dil, genelde diş eti hizasını geçemez(64).

Dil ucunun serbest olmaması bebeklerde yaş aralığına bağlı olarak memeyi yakalama ve emmede başarısızlığa sebep olduğu için beslenme problemleri görülmektedir(65). Bununla birlikte yutmada güçlük, dilin diş arklarının gelişimini tetiklemesinde yetersizlik, dilin serbest hareketleri vasıtasıyla diş yüzeylerindeki artıkların uzaklaştırılmasında yetersizlik ve konuşma bozukluğu gibi sorunlara yol açabilmektedir(66,67).

Bu durumun klinik önemi ve tedavi gereksinimi, eğer tedavi edilecekse zamanlaması ve ayrıca uygulanacak cerrahi tekniğin seçim kriterleri gibi konular halen belirsizliğini korumaktadır(68).

3.6.2.3. Mikrostomi

Mikrostomi; ağız mukozasında, dudak çevresindeki deride ve vestibüler sulkusta oluşan lezyonların skatrize bir doku şeklinde iyileşmesi sonucu ağız açıklığının azalması durumudur(41). Mikrostomi interinsizal mesafenin 40 mm'den ya da interlabial mesafenin 45 mm'den az olması şeklinde tanımlanır(69).

Mikrostomi yani sınırlı ağız açıklığı çiğneme, fonasyon ve ağız hijyenini sağlamada zorluk ve sorunlarla sonuçlanan klinik bir durumdur(70).

Komisürlerin çeşitli yaralar, skarlar, kazalar ve operasyonlarla zedelenmesi ağız açıklığını küçülterek mikrostomi deformitesine yol açar. Estetik ve fonksiyonel olarak problemlere sebep olan bu deformitenin tedavisinde en önemli ve öncelikli prensip, eğer mümkünse, önlenmesidir(71).

3.6.2.4. Vestibül sulkus obliterasyonu

Vestibül sulkus sığılııda denilmektedir. Genellikle küçük yaşlarda çene ve dişler bölgesine gelen travmalar sonucu, labial frenilum kısalığıında, bölgedeki lezyonların skatelize dokuyla iyileşmesi sonucu veya konjenital hastalıklarda bukkal sulkus derinliğı kısa olabilmektedir(72,73).

Bukkal sulkusun varlığı sadece protez uzmanlarının ve ortodontistlerin mandibula ve alveolar ark ile ilgili düzeltme girişimleri veya protez uygulayabilmeleri için değil, bununla beraber dudağın normal fonksiyonlarını yapabilmesi için de gereklidir(72).

Dudağın normal fonksiyonları yapamaması sonucu konuşma ve estetik problemlerin yanı sıra gıda artıklarının oral kaviteden uzaklaştırılmasında sorunlar yaşanmakta ve bunun sonucu oral hijyeni sağlamak daha da güçleşmektedir.

3.6.2.5 Mine hipoplazisi

Mine hipoplazisi, mine matriks sekresyonunun bozulmasından kaynaklanan diş kronunun yüzey kusurudur(74).

LM-332 ve Col17 hücre dışı matris proteinleri, özellikle laminin-332 (LM-332), epitelin yeniden oluşumu sırasında proliferasyon kontrolünde önemli görünmektedir(75). Bunun yanı sıra ameloblast farklılaşması ve mine oluşumunda etkili etkilidirler. Bu proteinleri kodlayan genlerde mutasyon görülmesi durumunda mine defektleri ve yaygın mine hipoplazileri görülmektedir(76,77).

EB'nin tipine bağılı olarak diş sert dokularındaki patolojiler farklı tutulum gösterirler. Özellikle JEB'li hastalarda generalize mine hipoplazisine rastlamak yaygındır(45,78). JEB generalize mine hipoplazisinin en çok görüldüğü EB tipidir(77).

3.6.2.6. Diş Çürüğü

Diş çürüğü, bakterilerin ağız içerisinde oluşturduğu kolonizasyonu, bu ortamda çoğalması ve zaman içerisinde konak ve diyet faktörleri ile etkileşime girmesi sonucu oluşan enfeksiyöz ve multifaktöriyel bir hastalıktır(79). Ayrıca diş çürüğü, insanlarda en sık ve yaygın görülen hastalıklardandır(80).

Çürük oluşumundaki ikincil ve dolaylı faktörler olan yaş, cinsiyet, beslenme, tükürük, dişin morfolojisi ve konumu, diş fırçalama alışkanlığı, ağız hijyeni, immün sistem, sosyoekonomik durum ve eğitim seviyesi gibi etkenler de çürük oluşumunda mutlaka bütüncül bir şekilde ele alınmalıdır(81,82).

Tükürük akışının azalması ve dişeti sulkusunda bulunan IgA miktarındaki değişiklikler EB hastalarında görülen predispozan çürük risk faktörleridir(41,83,84).

Çürük diş, ağız ve dişeti hastalıkları, aritmi, septisemi gibi başta kalp ve böbrekler olmak üzere bir çok organda hastalıklara yol açabilmektedir(85). Tüm bu komplikasyonlardan dolayı EB'li hastalarda oral hijyenin önemi bir kez daha artmaktadır.

3.6.2.7. Maksiller atrofi

Üst çene kemiği yani maksilla, yüz bölgesinde mandibuladan sonra en büyük alanı kaplayanı kaplayan kemiktir.

Çift olan bu kemik, göz çukuru, burun boşluğu ve ağız boşluğu gibi boşlukların meydana gelmesine yardım eder. Üst çene kemiğinin içinde ayrıca sinus maxillaris denilen büyük boş bir kavite vardır.

İntraoral sıkatrizasyon oluşumu nedeniyle, özellikle DEB hastalarında sıklıkla maksiller atrofi görülür. Buna bağlı olarak şiddetli yer darlığı ve dişlerde çapraşıklık oluşmaktadır(41).

Yanaklardaki skar dokusu, vestibüler obliterasyon, ankiloglossia ve mikrostomi yüz bölgesindeki kas fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler anormal kraniyofasiyal büyüme ve anormal diş arklarının gelişimi ile sonuçlanır(41).

3.6.2.8. Candida enfeksiyonlarına yatkınlık

Ağız boşluğu, hem bakteri hem de mantarlar dahil olmak üzere 700'e kadar farklı mikroorganizma türü içerir(86). Oral kandidiyaz, en yaygın olanı Candida albicans olan Candida türlerinin aşırı çoğalmasının neden olduğu, ağız boşluğunda yaygın bir fırsatçı enfeksiyondur. Görülme sıklığı yaşa ve belirli hazırlayıcı faktörlere bağlı olarak değişir. Risk faktörleri arasında tükürük bezi disfonksiyonu, ilaçlar, takma dişler, yüksek karbonhidratlı diyet, sigara, diabet, Cushing sendromu, maligniteler ve bağışıklık sistemini baskılayan durumlar yer alır(87). Candida albicans ve oral streptokok koenfeksiyonları, diş çürüklerinin artmış virülansı ve şiddetli orofaringeal hastalıklarla ilişkilidir(88). C. albicans mukozal doku enfeksiyonunu ve yıkımı şiddetlendirerek mukoza hasarını daha invaziv hale getirir(89). Karışık C. albicans-bakteriyel enfeksiyonlar, protezlerin altındaki ağız mukozasının iltihabı olan protez stomatiti ile de ilişkilidir(90). Ayrıca, C. albicans-bakteri toplulukları periodontal cepler ve endodontik kanallar dahil olmak üzere diğer oral nişlerde de klinik olarak bulunmuştur(88).

3.6.2.9. Squamoz hücreli karsinoma

Oral kavite kanserlerinin bütün vücuttaki kanserlerin yaklaşık %2-4'ünü kapsadığı bilinmektedir(91). Skuamoz hücreli karsinoma (SHK) oral kanserlerin en sık görülen tipidir(92). SHK erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanmaktadır, özellikle 6. ve 7. dekatta daha sık izlenmektedir(93). Agresif tedavi yöntemine ve bölgesel kontrolünün sağlanmış olmasına rağmen hastaların 5 yıllık yaşama oranı %50 – 55 olarak rapor edilmektedir(94). Oral kavitedeki en sık tutulumun görüldüğü bölgeler sırasıyla dil, orofarinks, dudak, gingiva, ağız tabanı, sert damak ve bukkal mukozada olduğu bildirilmektedir(95).

EB hastalarında skuamoz hücreli kanser görülme riski yaşla birlikte artmaktadır. En sık RDEB' da görülür ancak DDEB ve JEB'da da görülebilir. Risk genellikle 2. dekatta artmaya başlar, kötü prognozlu ve agresif seyirlidir(1).

3.8. Epidermolizis Büllozanın Klinik Semptomlarına Yönelik Dental Tedavi

Prosedürleri

Bu bölümde amacımız EB ile yaşayan kişilerin ağız ve diş sağlığı bakımına yönelik elimizdeki mevcut bilgiler ışığında dental tedaviye yönelik en iyi uygulamalar hakkında hekimlerimize pratik bilgiler sağlamaktır.

Diş kliniğine erişim tüm EB'li hastalar için çok kolay olmamaktadır. Klinikler, ayaklarındaki katı deformiden dolayı yürüme zorluğu sebebiyle tekerlekli sandalye ve yürüme çerçeveleri kullanan EB'li hastalar için daha kolay erişime sahip olmalıdır. Bu kişilerin yaralarının tam olarak nerede bulunduğu farkında değilseniz onlara yardım etmeye çalışmayın. Hasta, uzman diş hekimine ulaşmak için uzun bir mesafe kat etmek zorunda kalırsa, bulunduğu bölgedeki en yakın mesafedeki diş hekimi ile ortak bir dental bakım ve tedavi programı sağlanabilir(45).

Ağız ve diş muayenesi gibi en basit dental prosedürler bile, oral mukozada ve yumuşak dokuda bül gelişmesine sebep olabilir. Bu yüzden daha özenli ve kapsamlı davranmak adına bu hastalara dental randevularda diş hekimi olarak daha uzun süreler ayrılmalıdır. Bunun yanında rahatsızlığı veya dental korkusu nedeniyle de seanslar normalden daha uzun sürebilir.

3.8.1 Koruyucu ve Önleyici Dental Tedaviler

Epidermolizis bülloza (EB), özellikle daha şiddetli tipleri olanlar için dental tedaviye yaklaşım son 30 yılda önemli ölçüde değişmiştir. Crawford ve ark. RDEB'li hastalar için tüm dişlerin çekilmesinin tercih edilen tedavi olduğunu düşünmektedir(62). Son zamanlarda, RDEB hastalarında bile diyet önerileri, ağız hijyeni alışkanlıkları, sık profesyonel temizlik ve florür tedavisine yönelik sürekli takip ile çürüklerin başarılı bir şekilde önlenebileceğini göstermiştir(45).

Yani koruyucu dental tedavi yaklaşımı epidermolizis büllozal hastalar için güncel dental tedavi yaklaşımı olarak kabul görmektedir(45).

Koruyucu dental tedavi, olası bir diş çürüğüne bağlı ağrıyı ve enfeksiyonu mümkün mertebe elimine ederek besin alınımındaki muhtemel zorluğun ve buna bağlı EB'li hastalarda sık görülen komplikasyonlardan olan malnütrisyonun önüne geçmesi açısından da önemlidir (96,97).

EB tanısı alan bebekler 3-6 aylık iken ilk konsültasyon için diş hekimine yönlendirilmesi çok önemlidir. Yayınlanan mevcut birçok vaka raporu, bu hastaların maalesef sadece çok sayıda çürük lezyonu veya dental ağrısı olduğunda diş hekimine gittikleri belirtmiştir(98–101). Ağız sağlığı için çok önemi olan ilk randevu belirtilen şu amaçlara yönelik olmalıdır:

1. Ebeveynlerin veya bakıcıların dental eğitimi: Diyetle ilgili danışmanlık buna (şekersiz ilaçlar bile dahil), rutin ağız hijyen prosedürleri, florürler, bu konulardaki teknik yardımlar ve EB'nin muhtemel oral belirtileri hakkında bilgiler ve tavsiyeler. Bu koruyucu ve önleyici tavsiyeler, henüz daha dişler çıkmadan önce bile verilmelidir.

2. Jonksiyonal EB'de (JEB) daha yaygın görülen mine anormalliklerinin ve hipoplazilerinin erken teşhisi. Bu tespit, henüz ilk diş dışın çıkmasıyla bile mümkün olabilmektedir.

3. Yeni başlayan çürüklerin erken tanısı(45).

A. Diş Fırçaları

Oral hijyen yönetimi açısından bakılacak olursa çoğu EB'li hastalarda, ebeveynlerde ve diş hekimlerinde diş fırçalarının kullanımı ve bunun sonucunda oral mukozada potansiyel hasar olabileceği ile ilgili genel bir kaygı mevcuttur(45).

EB'li tüm hastalarda, özellikle RDEB alt tipine sahip hastalarda bile diş fırçalama mümkündür. Aşağıdaki belirtilmiş özelliklere sahip diş fırçalarının tercih edilmesi bu bireylerde daha uygundur. Diş fırçası:

- Küçük kafa boyutuna sahip olmalı
- Yumuşak kıl yapısında olmalı(97,98).

Ayrıca diş fırçasının kılları ılık veya sıcak suya batırılarak daha da yumuşak forma getirilebilir(102).

Şiddetli ölçüde mikrostomili EB hastalarında, kısa boyuttaki kıllara sahip diş fırçalarının azı dişlerinin oklüzal yüzeylerine daha kolay eriştiği gösterilmiştir. Bu amaca yönelik fırçanın kılları kesilerek kısaltılabilir. Kıllar kesilirse, hala yumuşak formda olduklarından ve mukozaya zarar vermediklerinden tam olarak emin olunmalıdır(45).

Psödosindaktili ve ellerindeki deformiteden dolayı diş fırçalamada manipülasyon sorunları yaşayan hastalar için diş fırçası sapının bu duruma yönelik olarak özelleştirilmiş olanlarının tercih edilmesi kullanım kolaylığı sağlayabilir(45).

Yumuşak dokulara yönelik olası hasarın manuel bir diş fırçasında, elektrikli fırçaya göre daha kontrollü olduğu için daha az olacağı düşünülmektedir.

Özel diş fırçaları, örneğin Collis Curve™ diş fırçası, RDEB hastaları için iyi bir seçenek olabilir, ancak etkinliği hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Tek kullanımlık olan mini fırçalar, temiz yumuşak pamuklu bez veya gazlı bez, EB'li hastalar dişlerini fırçalayamadıkları durumda veya oral mukozal lezyonlardan dolayı çok ağrılı olduğunda tüm bunlar dişleri temizlemek için kullanılabilir(45).

B. Kemoterapik Ajanlar

Klorheksidinin % 0.12'lik formu, EB hastalarında oral hastalıkların önlenmesi için yaygın olarak savunulmuştur(3,98,103). Önleyici ve koruyucu tedavi protokolü olarak 3 ayda bir 2 hafta boyunca günde iki kez kullanımı uygun görülmüştür(55).

Ayrıca klorheksidinin çürük kontrolü için etkisizken, kandida için etkili olduğu gösterilmiştir(45).

Kullanım formları olarak ağız gargaraları, sürüntüler, spreyler, jeller ve topikal vernik uygulamaları dahil olmak üzere çeşitli uygulama yöntemleri kullanılmıştır. Oral mukozal lezyonları olan hastalarda özellikle alkolsüz formülasyon formları önerilmektedir(45,99).

Yüksek düzeyde çürük riski olan EB hastalarında her diş muayenesinde veya her 3 ayda bir yüksek doz florür vernikin topikal olarak uygulanması önerilmektedir(45). Yeterli düzeyde Florürlenmemiş topluluklarda ikamet eden EB'li çocuklar için günlük florür takviyelerinin yapılmasının önemli olduğu vurgulanmıştır(102).

Florür ayrıca jel preparatı veya ağız yıkama losyonu olarak da hastalara reçete edilebilir. Jel preparatları formunda olan florür ajanlar diş fırçası, özel yapım olan plastik kaşıklar veya pamuk ruloyla bile uygulanabilir(45,102). Özellikle oral mukozal lezyonları olan hastalarda ağız yıkama losyonu şeklindeki formülasyonları alkolsüz olmalıdır. Ayrıca Bu florlu çözeltilerin % 0.05 ve % 0.2'lik formları günde bir kez şeklinde tüm diş yüzeylerine pamuklu çubuklarla topikal olarak uygulanabilir(104).

Fissür örtücüler koruyucu ve önleyici tedavi amaçlı ilerlemiş bir çürük durumuyla karşılaşmamak amacıyla önerilmiştir(102), bununla birlikte, bazı klinik uzmanlar, fissür örtücü uygulamanın çok fazla teknik hassasiyet ve hastayla tam kooperasyon gerektirdiğinden ,sınırlı işbirliği nedeniyle bazı EB hastaları için uygun bir seçenek olmayabileceğinden, bu tedavi seçeneği ile ilgili endişeleri vardır(45).

EB hastalarında özellikle erken çürük lezyonlarının invaziv olmayan tedavisi için Recaldent (CPP - ACP) ,Tooth Mousse gibi diğer remineralizasyon sağlayan ajanlarda kullanılabilir(45).

C. Diyet

EB hastalarının beslenme alışkanlıkları / gereksinimleri çürük riskini arttıran en önemli etmenlerdendir. Non-karyojenik diyet programı mümkün olduğunca erken yaşta başlatılarak çürüğü önleme hedeflenmelidir(101,105). Diş hekimlerinin ve beslenme uzmanlarının, hastaları ve ebeveynlerini karıştırabilecek çelişkili tavsiyeler vermenin aksine, her hasta için uygun bir program üzerinde işbirliği yapması önemlidir(45). Bu konuda beslenme uzmanlarından tavsiye alınabilir.

3.8.2. Mikrostomi

Epidermolizis bülloza hastalarının diş tedavisi, cerrahi tekniklerin zorluğu ve oral mukozada kabarcıklara neden olma riski ve ayrıca oral epitelde yaralanmaların skatrizasyonundan kaynaklanan mikrostomi nedeniyle bir zorluktur(41).

Şiddetli jeneralize RDEB hastaları, olası mikrostomi durumlarında iyi bir ağız açıklığını geliştirmek / sürdürmek için rutin günlük egzersizler yapmalıdır. Ağız açıklığının iyileştirilmesi ayrıca fonasyon ve yutmayı da kolaylaştırır(45).

Sınırlı ağız açıklığı, entübasyonu karmaşılaştırmanın yanı sıra diş tedavisini gerçekleştirebilmek için en büyük klinik zorluk olarak bildirilmiştir(106,107). Maalesef bu konuda kesin çözümler literatürde henüz yok. Mekanik teknikler kullanılarak maksimum ağız açıklığında hafif artışlar elde edilmiştir.

Mikrostominin tedavisi öncelikle skatrizasyona sebep olacak travmalardan kaçınmaktır. Daha sonra mandibulayı belirli süre maksimumum açıklıkta bekleterek basit ağız egzersizleri yapılabilir. Yardımcı bir alet kullanmak gerekirse giderek artan kalibreli reçine tıkaçlarla veya tahta spatüllerle yapılan günlük ağız açma egzersizleri de ağız açıklığını arttırmada etkilidir. Bu egzersizler sırasında sadece kesici dişlerin insizallerine kuvvet uygulanmalıdır. Fakat ne yazık ki, bu artış mekanik tedavinin yani egzersizlerin kesilmesiyle tekrardan ilk değerlere geri dönebilir(41,45).

Diş tedavisinden yarım saat önce egzersiz yapmak ağız açıklığını iyileştirerek oral bölgeye ulaşımı kolaylaştırmaya yardımcı olacaktır(45).

3.8.3. Reçeteler

Özellikle RDEB hastalarına tablet formundaki ilaçları reçete ederken, özofagus stenozu nedeniyle ilacı yutmanın zor olabileceğini veya bununla birlikte özofagus travmasına neden olabileceğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Tüm bu sebeplerden dolayı, yazılan reçetelerdeki ilaçlar çözünür süspansiyon veya sıvı formda olması önemlidir. Ayrıca şekersiz ilaç preparatları mevcut değilse, ebeveynlere ilaçtaki şeker içeriği hakkında mutlaka bilgi verilmeli ve olası çürüme riskini mümkün mertebe azaltmak için ilacın içilmesinden hemen sonra çocuğun dikkatli bir şekilde dişlerini fırçalaması veya bunu yapamıyorsa en azından su ile ağızını yıkaması tavsiye edilmelidir(45).

3.8.4 Randevular

Rutin diş muayenesinin sıklığı, hastanın mevcut olan plak miktarına ve bununla birlikte çürük riskine göre her bir hasta için bireysel olarak planlanmalıdır.

Randevular her 3 yada 6 ayda bir bazı hastalar için yeterli olabilir fakat bazı hastalar için aylık randevu almak gerekebilir ve her bir randevuda, değerlendirilip gözden geçirilecek konular aşağıdakileri barındırmalıdır(98,100,108):

1. Çürük önleme / erken tanı.
2. Profesyonel plak çıkarma.
3. Topikal florür uygulaması.
4. Diyet tavsiyesi.

EB'de karşılaştığımız komplikasyonlardan olan İntraoral skuamöz hücreli karsinom (OSSC) geliştirme yatkınlığı yaşla birlikte arttığından, özellikle RDEB'li hastalarda ikinci on yıldan itibaren randevularda dikkate alınması gereken bir durumdur(58,109). Olağandışı ülser yada beyaz veya kırmızı lekelerin ağızda kanser öncesi veya kanseri temsil etmediğinden emin olmak için biyopsi yapılmalıdır(45).

Sık görülen hatırlama ziyaretlerinin EB hastalarında diş sağlığını korumak için yararlı olduğu gösterilmiştir(96,100). Birçok hasta uzun mesafeler sebebiyle veya gidip gelmekte yaşadığı zorluklar sebebiyle, rutin dental randevuları diğer sağlık randevuları ile birlikte planlanmalıdır. Ortak bakım yaklaşımı düşünülebilir(45).

3.8.5 Tedavi modifikasyonları ve önlemler

Daha hafif oral tutulumu olan EB hastaları çok çeşitli tedavi modifikasyonları gerektirmesede, dikkatli bir dental yaklaşım her hastaya büyük ölçüde fayda sağlar. EB'nin RDEB alt tipine sahip olan hastalarda, oral mukozal dokuların hasarını en aza indirmek için tedavi sırasında çok spesifik önlemler almak gerekmektedir(45).

A. EB Simpleks (EBS).

Çoğu literatür epidermolizis büllozanın bu tipinde rutin diş tedavisinin sağlanabileceği konusunda hemfikirdir fakat yinede diş hekimleri mukozal kırılma öyküsü hakkında hastalardan anemnez almalıdırlar(45). Çünkü manipülasyondan hafif etkilenen hastalarda bile mukozal lezyonların oluşumu hızlanabilir.

B. EB Jonksiyonal (JEB)

EB'nin bu tipinde de dental tedavide çok fazla değişiklik yapmanıza gerek yok(62); bununla birlikte, yumuşak dokulardaki manipölasyonlar oral ülserasyonlara neden olabileceğinden daha dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir(45). Ayrıca JEB mine hipoplazisine en çok rastlanılan EB tipi olduğu için daha özellikle mine hipoplazisine yönelik dental planlamayı gerektirmektedir.

Mukozal ve cilt kırılğanlığı JEB'nin alt tiplerinde ve hastalar arasında bile önemli ölçüde değişiklik gösterir bu yüzden ciltle yapışkan temasından kaçınılması ve daha dikkatli manipölasyon yapılması önemlidir. 'Resesif DEB' de belirtilen önerileri dikkate almakta bu hastalar için çok yardımcı olabilir(45).

C. Dominant DEB (DDEB)

DDEB'li hastalarda, çok az veya hiç bir değişiklik yapılmadan da rutin diş tedavilerini olabilirler(58). Fakat yine de oral mukozal ülserasyonlara neden olmamak için hala çok dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir.

D. Resesiv DEB (RDEB)

EB'nin şiddetli generalize RDEB alt tipine sahip hastalar, yumuşak doku hasarını önlemek için mümkün olduğunca çeşitli tedavi modifikasyonları ve daha dikkatli bir yaklaşım gerektirmektedir. Ayrıca bu hastaların dental tedavisi iyi bir şekilde organize edilmiş multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir(45)

1. Lubrikasyon

Gelen kuvvetlerin dokuların ayrılmasına ve bül oluşmasına sebep olmaması için dudaklar, herhangi bir dental işlem yapılmadan önce muhakkak vazelin veya diğer uygun yağlarla yağlanmalıdır ayrıca ameliyathane ortamında, vazelin yerine yanıcı olmamakla birlikte suda çözünen bir kayganlaştırıcı kullanılması önerilmektedir(45).

2. Tükürük emici tipi

Yüksek vakumlu tükürük emici kullanmaktan kaçının, çünkü bu geniş doku alanlarının etkilenmesine sebep olur Tükürük emicinin oral mukozal dokulara teması halinde bül oluşumu veya epitelyal pürüzler oluşabilir Tükürük emicinin sert dokuya, yani dişlerin oklüzal yüzeylerine veya ıslak bir pamuk rulonun üzerine eğilmesi önerilir (45).

3. Büller

Dental tedavi sırasında oluşan, içi kan veya sıvı dolu büller, içinde bulundurduğu sıvı basıncı nedeniyle oluşan lezyonun geniŐlemesini önlemek için steril bir iğne veya kesici bir makasla patlatılarak boŐaltılmalıdır(45).

4. Basıncı ve hava spreyi

Hassas olan oral mukozaya dokunurken hafif basıncı daha güvenlidir. Basıncı sıkıŐtırma kuvvetleri Şeklinde uygulanabilir, ancak kayma hareketleri yani yanal çekiŐ veya diğer kesme kuvvetleri kullanılmamalıdır, çünkü bunlar oral mukozadaki yumuşak dokuda kaymalara neden olabilir(99,107). Hava spreyi kullanılabilir ancak çok dikkatli bir Şekilde kullanılmalıdır. İçi hava dolgulu büller oluşabilir bu durumda büllerin boŐaltılmaları gerekir(45).

5. El aletleri

Bu hastalarda yeterli olmayan ağız açıklığı sebebiyle pediatrik boyuttaki el aletlerini kullanmak iŐimizi daha kolaylaŐtıracaktır(45).

Ciddi mikrostomili hastalarda laringeal ayna da yardımcı olabilir. Düz dövülebilir retrakt rler, yanakları ayırmak için faydalıdır, çünkü bunlar daha büyük bir alana kuvvet yayar ve dişleri restoratif tedavi için hazırlamak zorunda kalırsak yumuşak dokuyu daha iyi koruyabilir(45).

6. İzolasyon

Pamuk rulolar kullanırken, ruloları ağız içine yerleŐtirmeden önce oral mukozanın lubrikasyonunu arttırmak için vazelin veya suda çözünen lubrikantlarla yağlanması tavsiye edilir. Ve pamuk rulolar işlem sonrası ağızdan çıkarırken mukozaya yapıŐmaması için suyla ıslatılarak çıkarılmalıdır. Ayrıca Pamuk rulolarının boyutunu uygulanacak bölgeye sığacak Şekilde küçültüp ayarlamak önemlidir(45).

7. G rsel erişim

Şiddetli mikrostomi görülen hastalarda, aynanın kendisini kullanmak yerine aynanın sapını veya daha önce yukarıda yazıldığı gibi düz dövülebilir retrakt rleri kullanarak dudağı ve yanağı ekarte etmek daha kolay olacaktır. Hatta mümkünse, bu durumlarda kafa lambası kullanmak iŐinizi kolaylaŐtıracaktır(45).

Her tedavi seansın sonunda, sıvı dolu büllerin ve kabarcıkların kontrol edilmesi ve boşaltılması önemlidir. Ankiloglosisi olan hastalar ağızlarını kolayca temizleyemediği için, sublingual alanda veya vestibul sulkusta kalmış olabilecek dental materyal kalıntılarını kontrol ederek çıkarmak önemlidir. Bu işlem, ıslak bir pamuk rulo ile yapılabilir(45).

F. Kindler sendromu

Bu hastalarda diş tedavisini takiben mukozal lekelenme oluşabileceğinden mümkün mertebe dikkatli bir yaklaşım önerilmektedir(110).

3.8.6 Dental radyografiler:

Tüm radyografik tanı teknikleri, EBS, JEB, DDEB ve Kindler sendromu tipi epidermolizis büllöza hastalarında, teknik olarak herhangi bir modifikasyon olmadan veya çok küçük değişikliklerle kullanılabilir. Fakat ciddi generalize RDEB hastalarında, periapikal tekniğin özellikle posterior bölgede mikrostomi, ankiloglosi ve sublingual alanın skarlanması nedeniyle uygulanmasının son derece zor olduğu kanıtlanmıştır(77). RDEB'de periapikal radyografiler gerekiyorsa, mukozaya zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Bu hastalarda tercih edilmesi gereken Ortopantomografi (panoramik) radyografidir(77). Epidermolizis büllöza hastalarında tanısal anlamda yararlı olan diğer teknikler şunlardır(45):

- Küçük filmler kullanarak uygulanan bitewing tekniği.
- Bazı dijital panoramik radyografiler, ekstraoral bitewing yeteneklerine sahiptir, bu da onları sınırlı ağız açıklığına sahip hastalar için iyi bir seçenek haline getirir.
- Alternatif olarak, ön dişler için oklüzal bir teknik veya mandibular arka grup dişler için lateral oblik radyografiler de kullanılabilir.

3.8.7 Anestezi yöntemleri

EB hastaları için her türlü diş tedavisi lokal anestezi, bilinçli sedasyon veya genel anestezi altında sağlanabilir. Hangi tür anestezi yönetimi yaklaşımının seçileceğine

ilişkin karar, hastanın durumuna, her tekniğin risklerine, avantajlarına ve dezavantajlarına ve tıp hekiminin önerisi dikkate alınarak karar verilir. Hava yolunda sorun olan veya zor entübasyon potansiyeli olan hastalarda, ofiste bilinçli sedasyon yapılmaması gerektiğini vurgulamak önemlidir(45).

Hafif EB formları olan hastalarda küçük ve kısa işlemler, travmatik işlemler için lokal anestezi kullanmak öncelikle tercih edilen tekniktir. Genel anestezi, ciddi EB formları olan hastalarda ve bazı kapsamlı prosedürler için uygundur, ancak genel anestezinin deneyimli bir ekip tarafından yapılması çok önemlidir(45).

A. Lokal anestezi

Lokal anestezinin temel faydaları, hava yolu açıklığını koruması ve ameliyat sonrası uzamış ağrı kesici sağlamasıdır(45). Lokal anestezi altında sağlanan başarılı tedavilere örnek olarak çoklu diş çekimleri, dental implantlar, kök kanal tedavisi ve restorasyonlar verilebilir(96,104).

Lokal anestezi sıvısının, dokunun mekanik olarak ayrılmasına neden olmaması ve bunun sonucunda bül oluşturmaması için, muhakkak anestezi çözeltinin mukozal dokulara derinlemesine ve oldukça yavaş bir hızda enjekte edilmesi gerekir(45). Aynı zamanda lokal anestezi enjeksiyonunu takiben yinede kabarcıklar gelişebilir. Böyle bir durum olursa bülün uygun bir şekilde patlatılarak boşaltılması gerekir, bunun yanında jel formunda topikal anestezikler de normal olarak kullanılabilir(45).

İşlem sonrası, hastaların lokal anestezi etkisi altında iken dudaklarını ısırması, ovmaması veya travmatize etmemesi gerektiğini muhakkak vurgulamalıdır.

B. Genel anestezi

Genel anestezi altında dental tedaviler planlarken, mutlaka hastanın tıp doktoruna danışılmalıdır. EB deneyimi olan bir anestezi ekibin bulunması çok önemlidir.

Genel anestezi şartları altında tedavi, yumuşak doku kırılabilirliği (fragilitesi) ve mevcut mikrostominin şiddetine bakılmaksızın, kapsamlı diş tedavisi ve çoklu diş çekimlerinin sağlanmasına izin verir(45). Travmadan korumak için yüz ve cerrahi retraktörler yumuşak silikon hidroselüler köpük ile kaplanmalıdır(78).

3.8.7 Restorasyonlar

RDEB hastalarında, mikrostomi, yumuşak doku frajilitesi ve karmaşık anestezi yönetimi nedeniyle restoratif tedavi zor olabilir(111). Geleneksel dental materyallerin kullanımı için herhangi bir kontrendikasyon yoktur(45). Kullanılacak restoratif materyalin seçininde izolasyon, çürük riski, kültürel ve ekonomik faktörler dikkate alınmalıdır. Bu bağlamda geleneksel cam iyonomerlerin, tükürük izolasyonunun tam sağlanamadığı hastalarda adeziv materyallere kıyasla daha uygun olacağı tarafımızca düşünülmektedir. Ayrıca Paslanmaz çelik kuron kullanımı dişleri uzun dönem çürüğe karşı korumasından dolayı dikkate alınması gereken bir materyaldir(45). Atravmatik restoratif tedavi (ART) tekniği bu hastalarda zor veya özel klinik durumlarda kullanılabilir.

Restorasyonlar ve protezler, iatrojenik oral mukozal büller ve kabarcıklar oluşturmamak ve mukozada ülser riskini en aza indirmek için dikkatlice uyarlanmalı ve oldukça iyi bir şekilde cilalanmalıdır(105). Tüm bu önlemler dikkatli bir şekilde uygulansa bile tedaviden sonra iyatrojenik büller ve kabarcıklar yine de gelişebilir(103). Bununla birlikte restoratif tedaviden dolayı kaynaklanan yumuşak doku lezyonları genel olarak bir kaç hafta içinde iyileşir ve ayrıca spesifik bir tedavi gerektirmez(77). Yine de gerekli görüldüğünde analjezikler reçete edilebilir.

3.8.8 Endodontik tedavi

Sınırlı ağız açıklığı gibi sebeplerle, ağız içine erişimin sıkıntılı olmadığı tüm hastalarda kök kanal tedavisi (endodontik tedavi) yapılabilir(77). Bunun yanında şiddetli mikrostomisi olan hastalarda, pulpa odasına giriş yolunun değiştirilmesi gerekebilir. Örneğin, ön bölgedeki dişlerin giriş kavitesinin dişin vestibül yüzeyinden açılması ihtiyacı doğabilir(45).

Şiddetli mikrostomili hastalarda endodontik tedavi yaparken kök kanal çalışma uzunluğunu belirlemek için, elektronik apeks bulucularının kullanımı ideal olduğunu fakat yoksa veya kullanılmıyorsa panoramik radyografi tekniğini (periapikal

radıyografı tekniğinin bu hastalarda uygulanma zorluğundan dolayı) kullanmanın en iyisi olduğunu düşünölmektedir.

Kök kanal tedavisini yaparken, ideal bir izolasyon ortamı sağlanamadığında, irrigasyon ajanı olarak hipoklorit kullanımını konusunda endişe duyulmaktadır(45).

3.8.9 Protetik tedavi

Oral mukozal dokularda oluşan hasarla ilgili rapor olmamasına rağmen, RDEB'de ölçüler yinede özel dikkatle alınmalıdır(77,112,113). Her türlü ölçü malzemesi kullanılabilir(45). Fakat mikrostomi gerçek bir zorluk olabilir. Ölçü kaşığına alternatif olarak, özel olarak kesilmiş topikal jel uygulama kaşıkları ve özel yapım akrilik kaşıklar önerilmiştir(105).

Ayrıca bilgisayar tarafından oluşturulan stereolitografik şablon, RDEB'de cerrahi ve protez için, implant planlaması ve yerleştirilmesi için invaziv olmayan zararsız bir ölçü alma yöntemi olabilir(114).

Oral rehabilitasyon, sağlık sistemine ve finansal olanaklara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Mümkün olduğunca, sabit protetik tedaviler tavsiye edilir.

A. Sabit protetik tedaviler

Paslanmaz çelik kronlarının kullanımının RDEB ve JEB olan çocuklarda başarılı bir tedavi yaklaşımı olduğu bildirilmiştir(45,115).

Sabit köprülerle, şiddetli RDEB olan hastalarda estetik, oral fonksiyonu iyileştiren ve hastaların güvenini arttıran bir çok başarılı tedavi bildirilmiştir(105).

Generalize mine hipoplazili vakalarda, tüm dişlerin full kronlanması gerekli olabilir (45).

B. Hareketli protezler.

Doku destekli hareketli protezlere karşı toleranslar, EB alt tipinin ve hastanın oral mukozal kırılgnalık (frajilite) derecesine bağlıdır(45).

Overdentürler, JEB ve generalize hipoplastik mineye sahip EB hastaları için pratik, ekonomik ve cerrahi olmayan bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur(116).

Fakat yüksek çürük riski nedeniyle bu protezleri kullanan hastalara dikkatli bir takip gereklidir.

C. İmplant Uygulamaları

EB hastaları için çıkarılabilir takma dişlerin takılması, ağız mukozasının kırılabilirliği nedeniyle çok zordur, çünkü çıkarılabilir takma dişlerin basınç ve mikro hareketleri tahrişe, ülserasyonlara ve ağrıya neden olur(117). Sabit protezlerde tercih edilen rehabilitasyon tekniğidir(45). Sabit köprüler veya overdentürler gibi tam protez rehabilitasyonu için implant destekli çeşitli protezler düşünülebilir(45,56). Dijital intraoral tarama, bu duruma sahip hastaların tedavisini kolaylaştırır ve geleneksel ölçü teknikleri ile ilişkili klinik komplikasyonları(bül,ülserasyon) azaltır(118). Kısa dental ark rehabilitasyon şeması önerilir(112,113). EB hastalarında dental implant başarısızlık oranı çok düşük gibi görünmekle birlikte daha güvenilir bir prognoz yapabilmek için uzun süre takip edilen daha fazla vaka gerekmektedir(45).

3.8.10 Periodontal tedavi

Epidermolizis büllozal tüm hastalara periodontal tedavi uygulanmasında bir sakınca yoktur. İşlem sırasında fazla miktarda kanama olabileceğinden mümkün mertebe daha atravmatik bir şekilde dikkatli yaklaşılmalı, özellikle RDEB hastalarında daha da dikkat gösterilmelidir(45).

3.8.11 Ortodontik tedavi

EB hastalarında, sabit ortodonti tedavisi yaparak diş çapraz kapanışı düzeltmek, diestamaları kapatmak ve ön dişleri hizalamak mümkündür, küçük değişiklikler gerektirerek yapılabilir(45). Ortodontinin amacı en fazla diş hizalaması elde etmek olmalıdır, oral mukozal Yumuşak dokulardaki bülleri ve lezyonları önlemek için, ortodontik braketlere ortodontik balmumu / rölyef mumu uygulanabilir(119).

3.8.12 Oral cerrahi

A. Suture

Suturlar, EB'li tüm hastalarda güvenle kullanılabilir, ancak dikkatli bir şekilde yerleştirilmesi gerekir, bununla birlikte literatürde EB hastalarında oral cerrahi sonrası uygulanan suturların fizibilitesi hakkında çok sayıda tartışmalar olmuştur(45,98).

B. Gingivektomi.

Lazer veya elektrikli neşter kullanılarak dişetin kesilmesi tercih edilen tekniktir. Kindler sendromu olan hastalarda hiperplazik dişeti papillalarını çıkarmak için gingivektomi tekniği gerekebilir(45).

C. Vestibuloplasti.

Ciddi vestibül sulkus obliterasyonu, yeme zorluğuna, diş tedavisinin etkin bir şekilde yapılamamasına neden olur. Bununla beraber sulkustaki hareket kabiliyetinin azalması gıdaların temizlenememesine ve ağız hijyeninin tam olarak sağlanamamasına sebep olur(120). Uzmanların bu konudaki fikir birliği, RDEB hastalarında bu tür cerrahilerde sınırlı ancak olumlu deneyime sahiptir. Bu ameliyat, obliterasyon durumlarında yani hastanın yaşam kalitesini veya oral fonksiyonunu etkileyen ciddi durumlarda önerilir(45).

D. Biyopsi.

Epidermolizis bülloza hastalarında karşılaşılabileceğimiz Skuamöz hücreli karsinom (SCC) gibi komplikasyonlardan şüphelenildiğinde oral doku biyopsileri gerekebilir(45).

E. Diş çekimi (Cerrahi Ekstraksiyonlar)

Güncel ağız ve diş sağlığı anlayışı, koruyucu ve önleyici dental tedavileri öncelikle hedeflemektedir. Ancak bazı durumlarda özellikle ciddi çürükler veya ortodontik olarak oklüzyonu bozan ciddi kapanış problemleri gibi sebepler ekstraksiyon gerektirebilir(45).

- EB hastalarında cerrahi işlemler ve dolayısıyla zor diş çekimleri özellikle ağız diş çene cerrahi tarafından yapılmalıdır(45).

- Diş çekimleri planlarken, özellikle birden fazla diş çekimi gerekiyorsa, bu hastalarda görülen komplikasyonlar olan derin aneminin görülebilme olasılığına dikkat etmeliyiz. Ve sonuç olarak bu durum diş çekimini de zorlaştırabileceğinden dolayı hastanın doktoruna danışılması önerilmektedir(121).
- Çoklu diş çekimleri için, arka bölgedeki dişlere erişimi optimal düzeyde sağlamak amacıyla önce ön bölgedeki dişlerin ve daha sonra arka bölgedeki molar dişlerin çekilmesi önerilmiştir(45).
- Bül oluşumunu önlemek için, gerekiyorsa sağlam ve güvenli mukozal insizyonlar yapılarak atravmatik teknik kullanılmalıdır(102,107).
- Kanamayı durdurmak için, gazlı bezi hafif bir basınçla bölgeye bastırmak gerekir. Fakat doku yapışmasının önüne geçmek için gazlı bezler ıslak olmalıdır(45).
- Cerrahi işlem sonrası antibiyotik kullanımı vakaya bağlı olarak değişir(45).

Cerrahi işlem sırasında görülen komplikasyonlar: Mümkün olduğunca nazik manipülasyon denemelerine ve tüm özel önlemlere rağmen, şiddetli RDEB'li hastalarda hemen hemen her cerrahi çekimden sonra oral mukozada bül ve blister oluşumu bildirilmiştir.(115,121,122). Kabarcıklar ve büller ağızda, dudaklarda, vestibül sulkusta, dilde ve herhangi bir manipülasyonun olduğu yerlerde ortaya çıkabilir(45).

Ameliyat sonrası görülen komplikasyonlar: Ameliyat sırasında yoğun mukozal hasar potansiyelinin varlığına rağmen, ameliyat sonrası görülen komplikasyonlar nadirdir.(121,123). Oral mukozal dokuların iyileşmesi bir veya iki hafta sonra yavaş bir şekilde ancak gerçekleşir(101,104,115). Bu süreçte alveoler soketlerin iyileşmesi sorunsuz olarak gözlenmektedir, bununla birlikte cerrahi işlemden sonra ağız köşesinde skarlanmanın görülebileceği vurgulanmıştır(45).

F. İntraosseöz İmplantlar

Epidermolizis büllöza hastalarında dental implantlar kullanılarak başarılı rehabilitasyon sağlandığı ve implant çevresindeki mukozanın tüm hastalarda iyi durumda kaldığı belirtilmiştir(45). Rehabilitasyondan sonra hastaların çiğneme, yutma, fonksiyon ve fonasyon gibi yaşam kalitelerini geliştirdikleri

bildirilmiştir(107,112,113). Gerekli görülmesi durumunda, cerrahi müdahalelerin sayısını ve dolayısıyla oral mukozal yumuşak dokuların hasarını mümkün olduğunca azaltmak için kemik greftleri de implantlarla aynı anda bölgeye yerleştirilebilir ve tüm bu cerrahi işlemler, büller ve kanamalar sebebiyle daha karmaşık olabilir(45).

Bu sonuçlar umut ve cesaret vericidir. Dental implantlar EB ve mukozal kırılganlığı yüksek olan dişsiz hastalar için muhtemel bir çözüm gibi görünmektedir.(45) Bununla birlikte, RDEB ve JEB'li hastaların daha düşük kemik mineral yoğunluğu skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir(53).

Bu tür bir rehabilitasyonu planlarken, ciddi anemi, kötü prognoz, SCC gibi eşlik eden patolojilerin olabileceğinden muhakkak tıp hekimlerinin onayı alınmalıdır(45).

4. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2018- 2020 yılları arasında Diyarbakır, Batman ve Şanlıurfa'da yaşayan 15'i kadın, 15'i erkek toplam 30 epidermolizis bülloza vakasının klinik bulguları, anamnezleri ve aile geçmişleri değerlendirilerek yapıldı.

Daha önce epidermolizis bülloza teşhisi yapılmış olan ve kliniğimize dental şikayetler ile başvuran epidermolizis bülloza bulguları bulunup genetik analizler sonucu Epidermolizis bülloza teşhisi konulan vakalar çalışmamıza katılmıştır.

Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Dosya no: 2020/ 13) (Ek: 1). Çalışmamıza katılıp dental tedavi gören vakalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Vakaların ekstraoral, intraoral bulguları ve aile geçmişleri ile anamnezleri elde edilip incelendi. Vakalar ve aileleri klinik bulguların tespiti için titizlikle muayene edildi. Vakaların muayenesi ek-2'de verilen muayene formu esas alınarak kaydedildi.

Elde edilen bulguların istatistiksel analizi yapıldı. Ailesinde epidermolizis bülloza birey olan bazı vakaların aile ağacı çıkarıldı.




























4.1. Aile Ağacı (Pedigri) Yöntemi

Pedigri analizi bir ailenin akrabalık ilişkilerini ve sağlık geçmişini gösterir. Yaklaşık 100 yıldır, aile ağacı yani pedigri analizi tıbbi genetikte uygulanan çok önemli bir araçtır(124). Pedigri analizi, genetik düzensizliklerde kalıtım kalıbını belirlemek, moleküler analiz yapılacak olan bireyleri seçmek ve hastalara doğru bir genetik danışma vermek için gerek duyulan en önemli araçtır(125). Ailedeki hasta ve taşıyıcı bireyleri aynı anda görmemize ve kapsamlı bir şekilde değerlendirmemize olanak sağlar. Çalışmamızda ailesinde epidermolizis bülloza bulguları olan vakalarımızın aile ağacı çıkarıldı.

Soy ağacında bir ailede genetik herhangi bir hastalığın araştırılmasına sebep olan etkilenmiş ilk bireye proband denir. İndeks veya propositus vaka olarak da tanımlanabilir. Soy ağacında "ok" işareti ile gösterilir(126). Pedigri analizinde en az 3

kuşak gösterilmelidir. En eski kuşaktan başlanarak yukarıdan aşağıya doğru romen rakamı ile sıralanmalıdır. Aynı kuşaktaki bireyler ise soldan sağa doğru numaralandırılmalıdır. Propozitus otozomal resesif heterozigotsa sembolün içi yarı doldurulmakta, X'e bağlıysa sembolün ortasına nokta konulmaktadır. Erkekleri kare kadınları çember biçimindeki sembol temsil etmektedir. İlk kuşaktaki erkek sola kadın sağa çizilmektedir. Evli kadın ve erkek arasına yatay çizgi çekilir, eğer akraba evliliği var ise yatay iki çizgi ya da kalın çizgi çekilir. Aile ağacı yönetiminde sık kullanılan semboller ve anlamları verilmiştir (Resim 6). Kardeşler doğum sırasına göre soldan sağa doğru, cinsiyetleri belirtilecek şekilde çizilir. Ailede kardeş sayısı çoksa tüm kardeşler eşkenar dörtgen biçiminde gösterilerek içine kardeş sayısı yazılır ya da cinsiyete göre ayrılır, ilgili sembolün içine sayıları yazılır. Kuşaklar Romen rakamlarıyla, kuşak içindeki bireyler ise soldan sağa Arap rakamları ile gösterildiği belirtilmiştir(126).

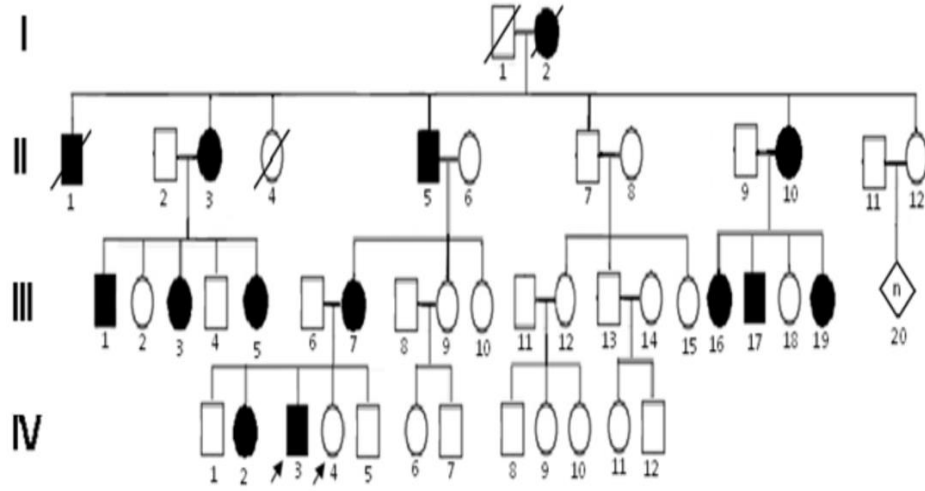
Pedigri çizimi için tasarlanmış birçok online program bulunmaktadır. En yaygın olarak kullanılan pedigrı programlarından bazıları, Progency, Mapchart, Ciyrillic, PED'tir(126). Çalışmamızda aile ağacı çizimi Progency programı ile yapılmıştır. Şekil 6'da aynı aileden iki vakamızın aile ağacına yer verilmiştir.

| | Erkek | Kadın | Cinsiyeti Bilinmeyen |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Birey |  b. 1925 |  30y |  4 mo |
| Etkilenmiş birey |  |  |  |
| Birden fazla hastalıkla etkilenmiş birey |  |  | |
| Sayısı bilinen birden fazla birey |  |  |  |
| Sayısı bilinmeyen birden fazla birey |  |  |  |
| Ölmüş birey |  d. 35 |  d. 4 mo |  d. 60's |
| Genetik danışmanlık için başvuran birey |  |  | |
| Proband |  P |  P | |
| Ölü doğum |  SB 28 wk |  SB 30 wk |  SB 34 wk |
| Gebelik |  LMP: 7/1/2007 47,XY,+21 |  20 wk 46,XX |  |

Resim 6: Aile ağacında sık kullanılan semboller ve ifadeleri(126)

Bilinen mendelyen hastalıkların büyük çoğunluğu otozomal dominant şekilde aktarılır. Otozomal dominant kalıtımın başlıca özellikleri(126):

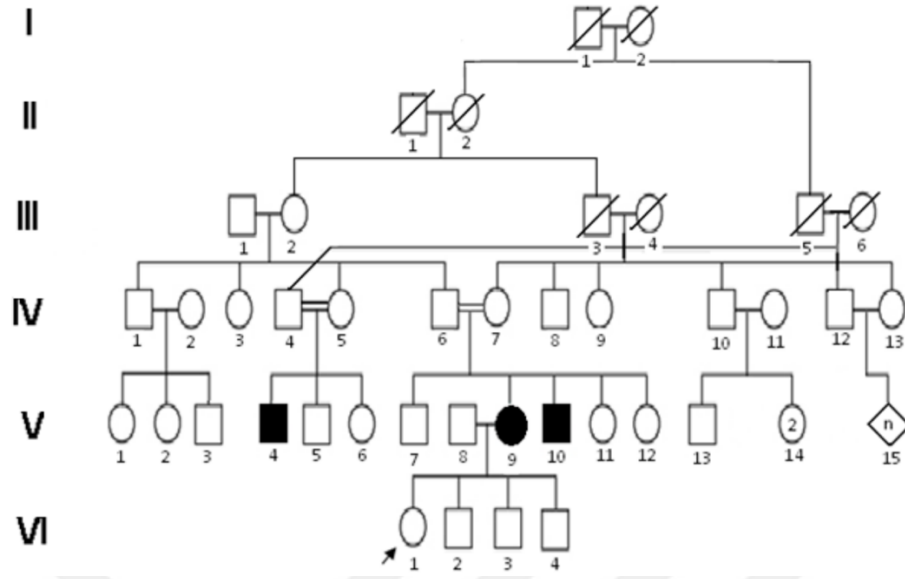
- Otozomal dominant kalıtım şeklinde, fenotip çoğunlukla her kuşakta görülür. Etkilenmiş her birey, istisnalar dışında etkilenmiş bir ebeveyne sahiptir.
- Etkilenmiş bir ebeveynin her bir çocuğuna o hastalığı aktarma oranı %50'dir. Bağımsız bir olay olarak bu risk her birey için geçerlidir.
- Fenotipik olarak normal sayılan bireyler fenotipi kendi çocuklarına aktarmazlar.
- Ebeveynler fenotipleri, kendi kız ve erkek çocuklarına eşit bir şekilde aktarırlar. Ayrıca X'e bağlı kalıtım şeklinin aksine otozomal dominant kalıtım şeklinde erkekten erkeğe hastalığın geçişi görülebilir ve erkeklerin etkilenmemiş kızları olabilir.
- Bununla birlikte izole vakaların büyük kısmı yeni mutasyonlara bağlıdır.



Resim 7: Otozomal dominant kalıtım modeli için örnek pedigrı(126)

Otozomal resesif fenotipler otozomal dominant fenotiplere kıyasla daha nadir olarak gözlenirler. Otozomal resesif fenotiplerden sorumlu mutant allellerin çok büyük çoğunluğu homozigotlar yerine taşıyıcılardadır. Hem babanın hem de annenin aynı lokusta mutant bir allel taşıyıcısı olma riski, akrabalık durumunda artar. Bundan dolayı aile öyküsü alırken kökenler ve akrabalık hakkında detaylı sorular sormak önemlidir. Genel olarak otozomal resesif kalıtımın temel özellikleri(126);

- Bir otozomal resesif fenotip, sadece probandın kardeşlerinde görülür; babasında, annesinde, çocuklarında ve diğer akrabalarında görülmez.
- Çoğunlukla dişiler ve erkekler eşit bir şekilde etkilenmesine rağmen, bazı otozomal resesif hastalıklar cinsiyetten etkilenir.
- Etkilenmiş bir bireyin ebeveynleri mutant allellerin asemptomatik taşıyıcılarıdır.
- Sorumlu genin toplumda ender görüldüğü durumlarda, etkilenmiş bireyin anne ve babası çoğunlukla akrabadır.



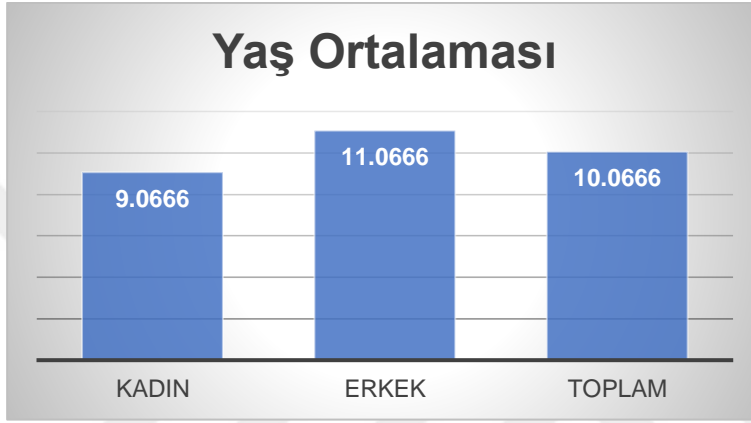
Resim 8: Otozomal resesif kalıtım modeli için örnek pedigrisi(126)

4.2. İstatistiksel Analiz

Değişkenlere Shapiro-Wilk testi kullanılarak normallik testi yapıldı. Tanımlayıcı istatistik analizler yapıldı. Normal olan veriler ortalama değer±standart sapma şeklinde ifade edildi. Normal olmayan kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi. Genel bulguların ve İntraoral bulguların yaş ve cinsiyet ile olan ilişkisine bakmak için Ki-kare testi uygulandı. Sürekli olan değişkenlerin ilişki durumunu analiz etmek için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini test etmek için ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Bütün parametrelerde anlamlı değer olarak $p<0,05$ değeri belirlendi. İstatistiksel karşılaştırmalarda kullanılan yaş grupları; 1-7 yaş, 8-14 yaş ve 15-21 olarak 3 grup halinde oluşturuldu.

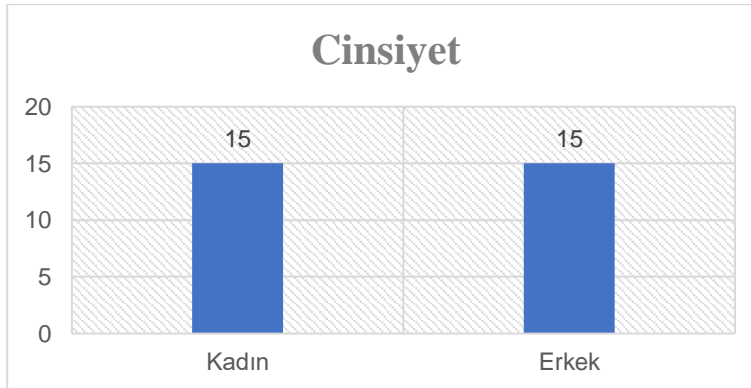
5. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 1-21 yaş arasındaki 30 epidermolizis bülloza vakasının, 15'i kadın 15'i erkektir. Kadın vakalarımızın yaş ortalaması 9.0666, erkeklerin yaş ortalaması 11,0666'dır. Toplam yaş ortalaması ise 10,0666'dır (ŞEKİL 1).



Şekil 1: Vakalarımızın cinsiyetlere göre ve toplam olarak yaş ortalaması

Çalışmamızda incelediğimiz epidermolizis büllozalı 30 vakanın %50'i kadın, %50'si erkektir (Şekil 2).



Şekil 2: Vakalarımızın sayısının cinsiyetlere göre dağılım

Tablo 1: Vakalarımızın genel bulguları

| Vaka no. | Yaş | Cinsiyet | Toplam kardeş sayısı | Etkilenmiş kardeş sayısı | Etkilenmiş kardeş var mı? | Anne baba arasında akrabalık var mı? | Etkilenmiş 3. dereceden akraba var mı? | Malnütrisyon var mı? | Anemi problemi var mı? | Büyüme geriliği var mı? | Göz ile ilgili komplikasyonlar var mı? | Gastrointestinal sistem komplikasyonları var mı? | Sık enfeksiyon geçiriyor mu? | Tırnaklarda deformite var mı? | Ellerde kontraktür var mı? | Ayaklarda kontraktür var mı? | Kalp problemi var mı? | Candida enfeksiyonları sık geçiriyor mu? | Covid-19 enfeksiyonu geçirdi mi? | Şehir |
|----------|-----|----------|----------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------|------------------------|-------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|----------------------------------|-------|
| 1 | 8 | E | 3 | 2 | E | E | H | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | H | E | Diy. |
| 2 | 9 | E | 3 | 2 | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | E | Diy. |
| 3 | 6 | E | 3 | 1 | H | H | E | E | E | E | E | E | E | H | E | E | H | E | E | Bat. |
| 4 | 5 | K | 3 | 1 | H | E | E | E | E | E | H | E | E | E | E | E | H | E | H | Diy. |
| 5 | 7 | K | 5 | 2 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | H | H | Diy. |
| 6 | 7 | K | 5 | 2 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | H | H | Bat. |
| 7 | 19 | E | 5 | 2 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | H | H | Bat. |
| 8 | 9 | E | 1 | 1 | H | E | H | E | H | E | E | E | H | E | E | E | H | E | H | Diy. |
| 9 | 21 | E | 6 | 2 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | Diy. |
| 10 | 6 | K | 6 | 2 | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | Diy. |
| 11 | 5 | E | 1 | 1 | H | E | E | H | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | Diy. |
| 12 | 12 | E | 5 | 5 | E | E | H | H | H | E | H | H | H | E | H | H | H | H | H | Diy. |
| 13 | 3 | E | 5 | 5 | E | E | H | H | H | E | H | H | H | E | H | H | H | H | H | Diy. |
| 14 | 13 | E | 5 | 5 | E | E | H | H | E | E | H | H | H | E | H | H | E | H | H | Diy. |
| 15 | 15 | K | 5 | 5 | E | E | H | H | H | H | H | H | H | E | H | H | H | H | E | Diy. |
| 16 | 8 | K | 5 | 5 | E | E | H | H | H | E | E | H | H | E | H | H | H | H | H | Diy. |
| 17 | 6 | K | 4 | 2 | E | E | H | H | H | E | H | E | H | E | E | E | H | E | E | Bat. |
| 18 | 1 | E | 4 | 2 | E | E | H | H | H | H | H | H | H | E | E | E | H | H | E | Bat. |
| 19 | 18 | K | 4 | 1 | H | E | H | E | E | E | E | E | E | E | H | H | H | H | H | Diy. |
| 20 | 21 | K | 3 | 1 | H | E | H | E | E | E | H | E | E | E | H | H | E | E | H | Diy. |
| 21 | 3 | K | 2 | 2 | E | E | H | E | E | E | H | E | H | E | E | E | E | H | H | Diy. |
| 22 | 1 | K | 2 | 2 | E | E | H | E | E | E | H | E | H | E | E | E | E | H | H | Diy. |
| 23 | 6 | K | 3 | 2 | E | E | E | H | E | E | E | H | E | E | E | E | H | H | H | Diy. |
| 24 | 8 | K | 3 | 2 | E | E | E | H | E | H | E | H | E | E | E | E | H | H | H | Diy. |
| 25 | 9 | E | 3 | 2 | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | E | H | Ş.U. |
| 26 | 15 | E | 3 | 2 | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | Ş.U. |
| 27 | 15 | K | 3 | 1 | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | H | H | Diy. |
| 28 | 15 | E | 2 | 2 | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | E | H | Diy. |
| 29 | 10 | K | 2 | 2 | E | E | H | E | E | E | E | E | E | E | E | E | H | E | H | Diy. |
| 30 | 21 | E | 2 | 1 | H | E | H | H | E | H | H | E | E | E | H | E | H | E | E | Diy. |

(E:Evet, H:Hayır, K:Kadın, Diy:Diyarbakır, Bat:Batman, Ş.U:Şanlıurfa)

Tablo 2: Vakalarımızın intraoral bulguları

| Vaka no. | Yaş | Cinsiyet | Intraoral bül ve lezyon var mı? | Ankiloglossi var mı? | Mikrostomi varmı? | Vestibül sulkus obliterasyonu var mı? | Mine hipoplazisi var mı? | Yaygın çürük var mı? | Maxiller atrofi var mı? | Dişlerde çapraşıklık var mı? | Protetik rehabilitasyon yapılmış mı? | Oral hijyen alışkanlığı var mı? | Şehir |
|----------|-----|----------|---------------------------------|----------------------|-------------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------|
| 1 | 8 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 2 | 9 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 3 | 6 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Bat |
| 4 | 5 | K | E | E | E | E | H | H | E | H | H | H | Diy |
| 5 | 7 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 6 | 7 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Bat |
| 7 | 19 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Bat |
| 8 | 9 | E | E | E | E | E | E | E | E | H | H | E | Diy |
| 9 | 21 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 10 | 6 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | E | Diy |
| 11 | 5 | E | E | E | E | E | H | H | E | H | H | E | Diy |
| 12 | 12 | E | H | H | H | H | H | E | H | H | H | H | Diy |
| 13 | 3 | E | H | H | H | H | H | H | H | H | H | H | Diy |
| 14 | 13 | E | H | H | H | H | H | E | H | H | H | H | Diy |
| 15 | 15 | K | H | H | H | H | H | H | H | H | H | H | Diy |
| 16 | 8 | K | H | H | H | H | H | E | H | E | H | H | Diy |
| 17 | 6 | K | E | H | E | H | H | H | H | H | H | H | Bat |
| 18 | 1 | E | H | H | H | H | H | H | H | H | H | H | Bat |
| 19 | 18 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 20 | 21 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 21 | 3 | K | E | E | H | H | H | H | E | H | H | H | Diy |
| 22 | 1 | K | E | E | H | H | H | H | H | H | H | H | Diy |
| 23 | 6 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 24 | 8 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 25 | 9 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Şan |
| 26 | 15 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Şan |
| 27 | 15 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 28 | 15 | E | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 29 | 10 | K | E | E | E | E | H | E | E | E | H | H | Diy |
| 30 | 21 | E | E | H | H | H | E | E | H | H | E | E | Diy |

(E:Evet, H:Hayır, K:Kadın, Diy:Diyarbakır, Bat:Batman, Ş.U:Şanlıurfa)

Tablo 3: Vakalarımızın genel bulgularının dağılımı

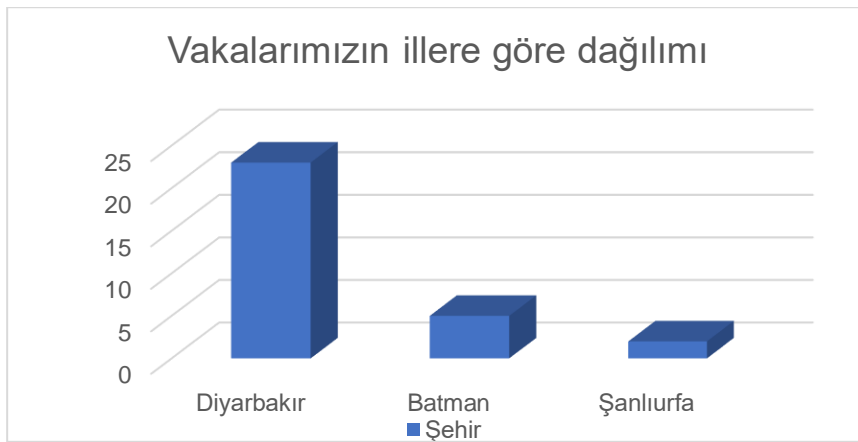
| Vakaların genel bulguları | İncelenen vaka sayısı | Etkilenen vaka sayısı | Etkilenen vaka yüzdesi |
|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| Anne-baba arasında akrabalık ilişkisi | 30 | 29 | 96,7 |
| Etkilenen kardeş | 30 | 22 | 33,3 |
| Etkilenmiş 3.derecen akraba | 30 | 10 | 33,3 |
| Malnütrisyon | 30 | 20 | 66,7 |
| Anemi | 30 | 22 | 73,3 |
| Büyüme geriliği | 30 | 26 | 86,7 |
| Göz komplikasyonu | 30 | 18 | 60,0 |
| Gastrointestinal sistem komplikasyonu | 30 | 22 | 73,3 |
| Sık enfeksiyon hikayesi | 30 | 20 | 66,7 |
| Tırnak deformitesi | 30 | 29 | 96,7 |
| Ellerde kontraktür | 30 | 22 | 73,3 |
| Ayaklarda kontraktür | 30 | 23 | 76,7 |
| Kalp problemi | 30 | 9 | 30,0 |
| Sık Candida enfeksiyonu hikayesi | 30 | 13 | 43,3 |
| Covid-19 enfeksiyonu hikayesi | 30 | 9 | 30,0 |

Vakalarımızın epidermolizis büllozanın klinik genel bulguları ve bulguların görülme sıklığı Tablo 3'te de görüldüğü üzere çalışmamızda incelediğimiz toplam 30 vakamızın %66,7'sinde malnütrisyon-sık enfeksiyon hikayesi, %73,3'ünde anemi-gastrointestinal sistem komplikasyonu-ellerde kontraktür görüldü. %30'unda kalp problemi ve covid-19 hikayesi görülmüştür. %86,7'sinde büyüme geriliği, %60'ında gözlerde komplikasyon, %96,7'sinde tırnaklarda deformite, %76,7'sinde ayaklarda kontraktür görüldü. Resim 11-13'te epidermolizis bülloza vakalarımızdan bazılarının el ve ayak görüntülerine, resim 9-10'da ön ve yan profil fotolarına yer verildi. Ayrıca vakalarımızın %96,7'sinde anne-baba arasında yakın akrabalık ilişkisi olduğu ve %33,3'ünde etkilenmiş 3.dereceden akrabası olduğu öğrenildi.

Tablo 4: Vakalarımızın intraoral bulgularının dağılımı

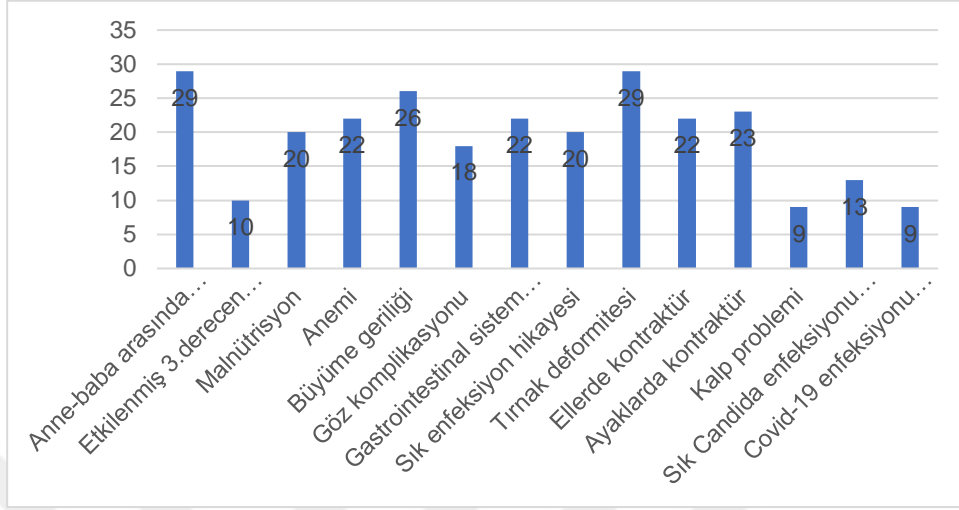
| Vakaların intraoral bulguları | İncelenen vaka sayısı | Etkilenen vaka sayısı | Etkilenen vaka yüzdesi |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|
| İntraoral bül ve lezyon | 30 | 24 | 80,0 |
| Ankiloglossi | 30 | 22 | 73,3 |
| Mikrostomi | 30 | 21 | 70,0 |
| Vestibül sulkus obliterasyonu | 30 | 20 | 66,7 |
| Mine hipoplazisi | 30 | 2 | 6,7 |
| Yaygın çürük | 30 | 22 | 73,3 |
| Maxiller atrofi | 30 | 21 | 70,0 |
| Dişlerde çapraşıklık | 30 | 18 | 60,0 |
| Protetik rehabilitasyon hikayesi | 30 | 1 | 3,3 |
| Oral hijyen alışkanlığı | 30 | 4 | 13,3 |

Çalışmamızdaki vakalarımızın intraoral bulgularına bakıldığında %80’inde intraoral bül ve lezyonlara, %73,3’ünde ankiloglossi ve yaygın çürüğe, %70’inde mikrostomiye ve maxiller atrofiye, %66,7’sinde vestibül sulkus obliterasyonuna rastlanıldı. Bunlarla beraber %6,7’sinde mine hipoplazisi, %60’ında dişlerde çapraşıklık görüldü. Ayrıca vakalarımızın sadece %13,3’ünde oral hijyen alışkanlığının olduğu öğrenildi.

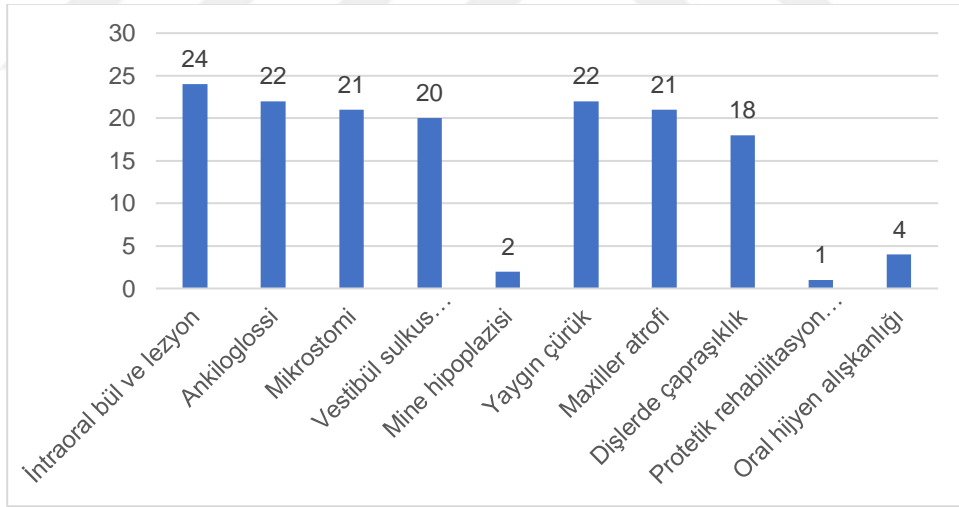


Şekil 3: Vakalarımızın şehirlere göre dağılımı

Vakalarımızın şehirlere göre dağılımına bakıldığında 30 vakamızdan 23'ü Diyarbakır, 5'i Batman, 2'si Şanlıurfada ikamet etmektedir (Tablo 1, Şekil 3).



Şekil 4: Vakalarımızın genel bulgularının görülme sayısı



Şekil 5: Vakalarımızın intraoral bulgularının görülme sayısı

Çalışmamızda yer alan 30 vakamızdan sadece 1 tanesinde protetik rehabilitasyon yapıldığı tespit edilmiştir (Resim 20).

Tablo 5: Genel bulguların cinsiyet ile istatistiksel karşılaştırması

| | | Anne baba arasında akrabalık | Malmürisyon | Anemi | Büyüme geriliği | Göz komplikasyonu | GIS komplikasyonu | Enfeksiyon | Tırnak deformitesi | Ellerde kontraktür | Ayaklarda kontraktür | Kalp problemi | Candida enfeksiyonu | Covid-19 |
|----------|---|------------------------------|-------------|-------|-----------------|-------------------|-------------------|------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------|---------------------|----------|
| Cinsiyet | r | -.186 | -.141 | -.151 | .000 | .000 | .000 | .000 | -.186 | .000 | .079 | .073 | .202 | .364* |
| | p | 0,326 | 0,456 | 0,426 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 1,000 | 0,326 | 1,000 | 0,679 | 0,702 | 0,285 | 0,048 |

Tablo 6: Genel bulguların yaş grupları ile istatistiksel karşılaştırması

| | | Anne baba arasında akrabalık | Malmürisyon | Anemi | Büyüme geriliği | Göz komplikasyonu | GIS komplikasyonu | Enfeksiyon | Tırnak deformitesi | Ellerde kontraktür | Ayaklarda kontraktür | Kalp problemi | Candida enfeksiyonu | Covid-19 |
|-----|---|------------------------------|-------------|-------|-----------------|-------------------|-------------------|------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------|---------------------|----------|
| Yaş | r | -.205 | -.078 | -.097 | .163 | -.238 | -.097 | -.248 | -.205 | .348 | .262 | .013 | -.099 | .188 |
| | p | 0,276 | 0,681 | 0,609 | 0,390 | 0,205 | 0,609 | 0,187 | 0,276 | 0,060 | 0,163 | 0,944 | 0,602 | 0,320 |

Tablo 7: Intraoral bulguların cinsiyet ile istatistiksel karşılaştırması

| | | Intraoral büil ve lezyon | Ankiloglossi | Mikrostomi | Vestibül sulkus obliterasyonu | Mine hipoplazisi | Yaygın çürük | Maxiller atrofi | Dişlerde çapraşıklık | Protetik rehabilitasyon | Oral_hijyen alışkanlığı |
|----------|---|--------------------------|--------------|------------|-------------------------------|------------------|--------------|-----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Cinsiyet | r | -.167 | -.151 | -.073 | .000 | .267 | .151 | -.073 | -.136 | .186 | .196 |
| | p | 0,379 | 0,426 | 0,702 | 1,000 | 0,153 | 0,426 | 0,702 | 0,473 | 0,326 | 0,299 |

Tablo 8: Intraoral bulguların yaş grupları ile istatistiksel karşılaştırması

| | | Intraoral büil ve lezyon | Ankiloglossi | Mikrostomi | Vestibül sulkus obliterasyonu | Mine hipoplazisi | Yaygın çürük | Maxiller atrofi | Dişlerde çapraşıklık | Protetik rehabilitasyon | Oral_hijyen alışkanlığı |
|-----|---|--------------------------|--------------|------------|-------------------------------|------------------|--------------|-----------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| Yaş | r | -.031 | -.014 | -.094 | -.170 | -.197 | -.487** | -.094 | -.314 | -.240 | .072 |
| | p | 0,872 | 0,942 | 0,622 | 0,370 | 0,296 | 0,006 | 0,622 | 0,091 | 0,202 | 0,704 |



Resim 9a



Resim 9b



Resim 9c

Resim 9a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın ön profil görüntüsü



Resim 10a: Sensorinöral işitme kaybı ve işitme cihazı



Resim 10b



Resim 10c: Sensorinöral işitme kaybı ve işitme cihazı

Resim 10a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın profil görüntüsü



Resim 11a : Kontraktür ve tırnak eksikliği



Resim 11b: Kontraktür ve tırnak eksikliği



Resim 11c: Parmaklar arası bandaj



Resim 11d: Dorsal lezyon ve ülserasyon



Resim 11e: Milia varlığı ve distrofik tırnak



Resim 11f: Tırnak eksikliği

Resim 11a,b,c,d,e,f: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın el görüntüsü



Resim 12a



Resim 12b



Resim 12c

Resim 12a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın avuç içi görüntüleri



Resim 13a



Resim 13b



Resim 13c

Resim 13a,b,c: Bazı epidermolizis bülloza vakalarımızın ayak görüntüleri



Resim 14: Palatinal mukozada lezyon



Resim 15: Gingivitis ve maksimum ağız açıklığı



Resim 16: Epidermolizis bülloza vakamızda mikrostomi



Resim 17: Epidermolizis bülloza vakamızda ankiloglossi



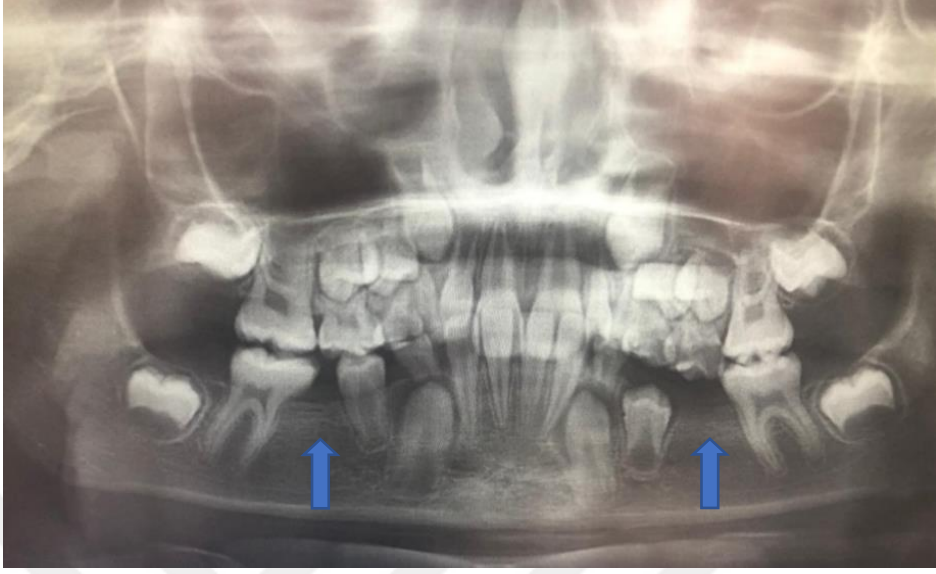
Resim 18: apraşıklık ve maksiller atrofi



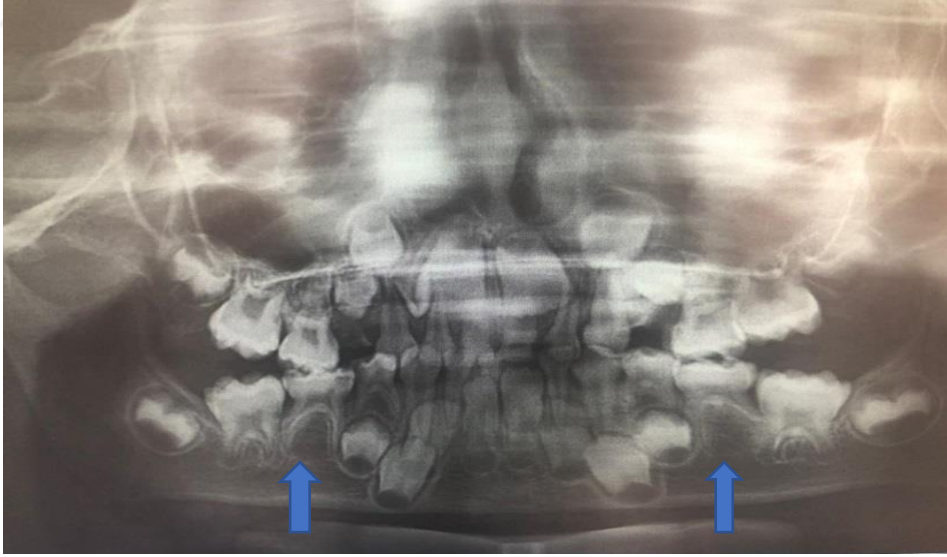
Resim 19: Yaygın ürük



Resim 20: Mine hipoplazisi olan ve protetik rehabilitasyon gören vakamız

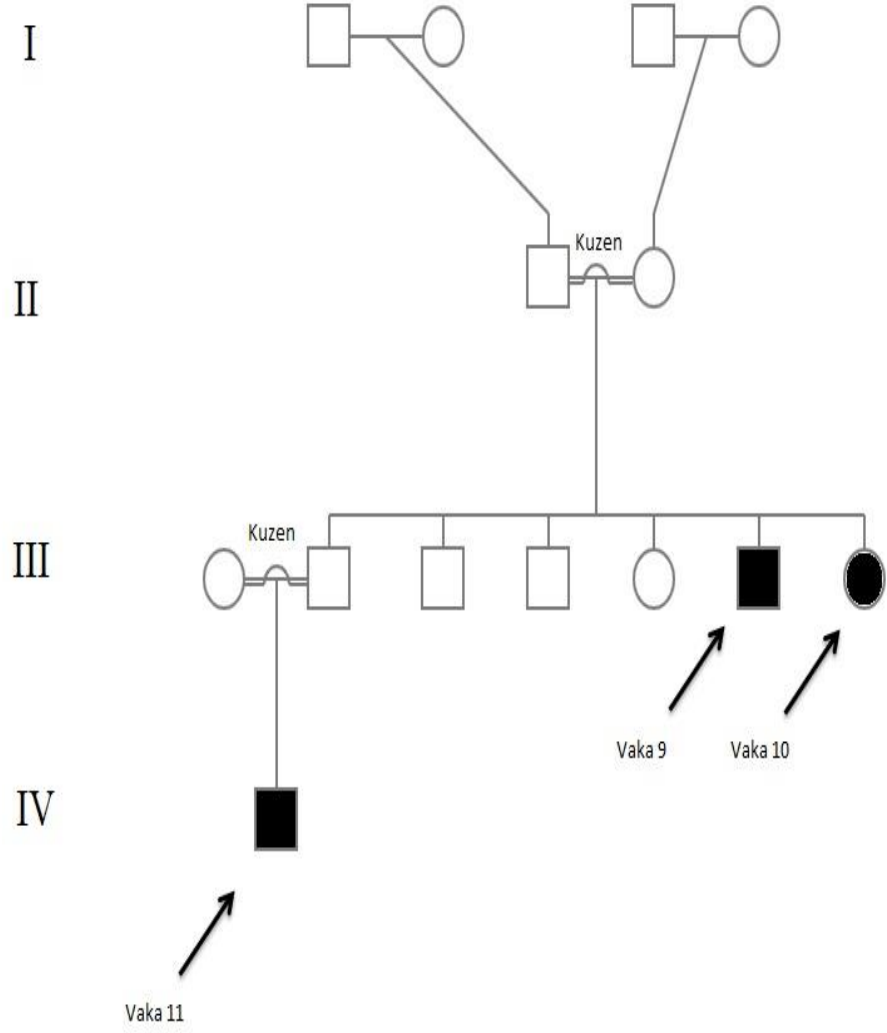


Resim 21: EB vakamızın panoramik radyografisi. 35 ve 45 nolu dişlerin eksikliği



Resim 22: Diğer EB vakamızın panoramik radyografisi. 35 ve 45 nolu dişlerin eksikliği

EPIDERMOLİZİS BULLOZA



Şekil 6: Epidermolizis büllozalı akrabalık ilişkisi olan vaka 9, 10 ve 11 nolu 3 vakamızın aile ağacı.

6. TARTIŞMA

Epidermolizis bülloza (EB) otozomal dominant veya resesif geçişli bir hastalık olup, derinin ve mukozaların kırılğanlığındaki artış sonucu ortaya çıkan tekrarlayıcı bül oluşumu ile karakterize, çok sayıda bozukluğu içine alan bir grup hastalıktır(1–3). Dünyanın birçok yerinden farklı araştırmacılar literatüre katkı sağlamak amacıyla araştırma ve vaka sunumları yapmıştır.

Bu tez çalışmamızda 30 vakanın genel klinik bulguları ve intraoral klinik bulguları değerlendirildi. Çalışmamızın vaka sayısı ve rapor edilen verileriyle literatüre kapsamlı geniş bilgi sağlayacağı düşünüldü. Ayrıca epidermolizis bülloza ile ilgili bilinen ilk tez çalışması olması, konunun birçok farklı yönü ile ele alınıp incelenmesi açısından oldukça değerlidir.

Tez çalışmamız 1 ile 21 yaş arasındaki; 15'i kadın, 15'i erkek toplam 30 epidermolizis bülloza vakasını kapsamaktadır. Kadın vakalarımızın yaş ortalaması 9.0666, erkeklerin yaş ortalaması 11,0666'dır. Toplam yaş ortalaması ise 10,0666'dır (Şekil 1).

Epidermolizis bülloza sıklıkla otozomal dominant (OD) veya otozomal resesif (OR) olarak kalıtılan genetik kusurdan kaynaklanır(6). Etkilenen bireyler ve aileleri genlerini çocuklarına miras olarak aktarmaktadırlar. Bu yüzden EB'li bireylerde ve ailelerinde bu konuda farkındalık oluşturulmalı, genetik danışmanlık için ilgili birimlere yönlendirilmelidir.

Genel olarak bilindiği gibi, özellikle resesif olarak aktarılan genlerin sebep olduğu genetik rahatsızlıkların yeni nesillerde çıkma olasılığı dışı kapalı toplumlarda ve akraba evliliklerinin yaygın olduğu toplumlarda arttığı bilinmektedir. Akraba evliliğinde önemli olan asıl sorun, taşıyıcı olan kişilerin genlerindeki genetik bozuklukların çocuklarına aktarılmasıdır. Bu açıdan önemli olan genetik hastalıklar ise otozomal resesif geçişli ve bazı multifaktöriyel geçişli genetik hastalıklardır(125). Epidermolizis büllozanın bazı tiplerinin resesif olarak aktarıldığı bildirilmiştir (3)(5). Araştırmamızda EB'li bireylerden alınan anemnez ile anne ve babası arasında akraba evliliği olup olmadığı öğrenildi. Hassan ve ark., yaptığı çalışmalarda EB'li vakalarda anne ve baba arasındaki akrabalık ilişkisini %92 olarak rapor etmişlerdir(127).

Abuhussaem ve ark., çalışmasında bu oran %87,5 olarak rapor edilmiştir(128). Bizim çalışmamızda vakalarımızın 30'unun 29'unda (%96,7) anne ve babası arasında akrabalık olduğu öğrenildi. Bu sonuçlara göre EB'li vakalarımızda anne ve babası arasında akraba evliliğinin görülme sıklığı benzer çalışmalardan daha fazla bulundu, bunun sebebinin bölgemizde akraba evliliklerinin sık olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Ayrıca akraba evliliği yapmış olan ebeveynlerin çocuklarında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Genetik olarak aktarılan düzensizliklerin kalıtım kalıplarını ortaya çıkarabilmek için moleküler düzeyde gen analizi ile ve aile ağacı (pedigri) gibi yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmamızda EB'li bireylerin ebeveynlerinden aile geçmesi öğrenildiğinde vakalarımızın çoğunun önceki kuşaklarında epidermolizis büllozanın belirtilerini taşıyan bireyler olmadığı öğrenilmiştir. Özellikle epidermolizis bülloza simpleksin klinik belirtileri hafif bir formda karşımıza çıkabilmektedir. Bu hafif belirtiler uzman kişi tarafından daha erken tespit edilebilmektedir. Bu durum bu konuda deneyimli olmayan aile bireylerinin gözünden kaçabilir ya da toplumsal baskıdan, dışlanma korkusundan dolayı aileler bu tür genetik rahatsızlıkları gizlemeye eğilimli olabilirler. Her aileden bir kişi seçilerek vakalarımız değerlendirildiğinde 18 ailenin 10'unda etkilenmiş kardeş olduğu, 7'sinde etkilenmiş 3. dereceden akraba olduğu öğrenilmiştir. Tüm bu durumlar göz önüne alındığında EB'li ailelerin farklı jenerasyonlarındaki diğer bireylerinde de EB görülme sıklığının gerçekte çalışmalarda rapor edilmiş oranlardan daha fazla olabileceği düşünüldü.

Epidermolizis büllozanın genel sistemik komplikasyonlarından olan yetersiz beslenme yani malnütrisyon literatürlerde bildirilmiştir(1,7,45). Gerek oral mukozadaki bül ve lezyonlardan dolayı, gerek yemek borusunun stenozundan dolayı her besinin alınmaması malnütrisyonun yol açmıştır. Vakalarımızdan yapılan anemnezler sonucu bir kısmının daha önce yemek borusundaki stenozdan dolayı cerrahi işlemler geçirmiş olduğu öğrenildi. Bununla birlikte malnütrisyon bakımından riski en fazla RDEB'dadır(1). Birge ve ark., yaptığı çalışmalarda EB'li vakalarında malnütrisyon bulgularını rapor etmişlerdir(129). Çalışmamızda 30 vakamızın 20'sinde

(%66,7) malnütrisyon görülmesi literatür ile paralellik göstermiştir. Malnütrisyon varlığı göz önüne alındığında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

EB'de anemi, kronik hastalığa ve demir eksikliğine bağlı gözlenebilir. Malnütrisyon sonucu yetersiz beslenme, gis kanalındaki skatrizasyona bağlı yetersiz besin emilimi, mide mukozasındaki kanamaya bağlı kronik demir kaybı anemiye sebep olan faktörler arasındadır(7). Birge ve ark., Kramer ver ark., çalışmalarında EB'li vakalarda anemi hikayesi olduğunu bildirmişlerdir(45,129). Bizim çalışmamızda 30 vakamızın 22'sinde (%73,3) anemi olduğu öğrenildi, dental tedavi gereksinimi olan EB vakalarında ilgili tıp hekimlerinden konsültasyon istendi, daha sonra uygun şartları taşıyan vakaların gerekli tedavileri yapıldı. Anemi varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Anemi varlığı girişimsel dental işlemler açısından sorun olabileceğinden işlem öncesi hastanın takibini yapan tıp hekiminden konsültasyon istenmeli, uygun durumlarda dental tedaviler yapılmalıdır.

Büyüme geriliği ve pubertede gecikme görülebildiği, büyüme geriliğinin sebebi olarak malnütrisyon ve oluşan skar dokusu olduğu bildirilmiştir(7). Birge ve ark., Shimizu ve ark., çalışmalarında EB'li vakalarında da benzer şikayetlerin olduğunu rapor etmişlerdir(129,130). Çalışmamızda 30 vakamızın 26'sında (%86,7) büyüme geriliği olduğu gözlemlendi. EB vakaları sağlıklı yaşlıları ile kıyaslandığında klinikte büyüme geriliği sergilemişlerdir, ancak büyüme geriliği EB vakalarının kendi aralarında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınıp karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

EB'nin birçok tipinde özellikle RDEB'de olmak üzere kornea ve konjuntivada, göz kapağında bül ve atrofik skar oluşumuna bağlı komplikasyonlar, ışığa aşırı duyarlılık görülebildiği bildirilmiştir(50). Hassan ve ark., yaptığı çalışmalarda EB'li vakalarında göz komplikasyonları rapor etmişlerdir(127). Çalışmamızda 30 vakamızın 18'inde %60 gibi yüksek oranda göz komplikasyonları tespit edildi. Vakalarımızın 2'sinde ışığa aşırı duyarlılık sebebiyle günlük hayatında

sürekli güneş gözlüğü kullandığı öğrenildi. Bu 2 vakamızın dış hekimliğinde kullandığımız ünit ışığına da aşırı duyarlılık gösterdikleri tedavi işlemleri esnasında gözlemlendi. Göz komplikasyonları varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Gastrointestinal komplikasyonlar arasında gözlenen özefajiyal stenoz, özefajiyal reflü, disfaji(yutma güçlüğü), gastrit, kabızlık, mukozal ülser, irritabl barsak sendromu görülebilen gastrointestinal komplikasyonlar olduğu bildirilmiştir(1,131). Kudva ve ark., Haasan ve ark., vakalarında EB'li vakalarında gastrointestinal komplikasyonlardan bahsetmişlerdir(55,127). Freeman ve ark., yaptığı çalışmada EB'li vakalarda gastrointestinal komplikasyon görülme oranı %58 olarak rapor etmiştir(132). Bizim çalışmamızda 30 vakamızın 22'sinde (%73,3) gastrointestinal komplikasyonlar olduğu belirlendi. Bu sonuçlara göre EB'li vakalarımızda gastrointestinal komplikasyon görülme sıklığı benzer çalışmalardan daha fazla bulundu. Bu komplikasyonları vakalarımızın çoğu kabızlık şeklinde anemnezlerinde bildirmiştir. Gastrointestinal komplikasyonların varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Şiddetli EB formlarında sistemik belirtilerinin; kronik inflamasyonu, enfeksiyonları / sepsisi, anemiyi ve spesifik organ tutulumuna karşılık gelen diğer semptomları içerebildiği bildirilmiştir(7). Bizim çalışmamızda 30 vakamızın 20'sinde (%66,7) sık enfeksiyon hikayesi olduğu öğrenildi. EB vakaları için hayati önem taşıyan sık enfeksiyon hikayesinin varlığı göz önüne alınıp yaş grupları ve cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Literatür göz önüne alındığında en önemli mortalite sebeplerinden birinin sepsis yani enfeksiyonlardan olduğu bildirilmiştir(133,134). Vakalarımızın %66,7 oranının enfeksiyona yatkınlık göstermesi bireylerin ciddi hayati risk altında oldukları, bu nedenle özellikle dental kaynaklı enfeksiyonların göz ardı edilmemesi gerektiği düşünüldü.

Epidermolizis büllozada etkilenen geniş bir cilt yelpazesi vardır. Deri eklerinden birisi olan tırnaklar epidermolizis büllozada etkilenen yapılarıdır(7).

Kudva ve ark., Shimizu ve ark., çalışmalarında EB'li vakalarında tırnaklarda deformite varlığını rapor etmişlerdir(55,130). Bizim çalışmamızda 30 vakamızın 29'unda (%96,7) tırnaklarda deformite (çukurcuklar, kırılmalık, distrofik, eksiklik) olduğu görülmüştür. Tırnaklarda görülen deformitenin 12 vakamızın tamamında tırnak eksikliği şeklinde olduğu görüldü (Resim 11a,b,f). Tırnak deformitesi varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p>0.05)

Yapılan literatür incelemelerinde psödosindaktili (parmaklarda yalancı yapışıklık), özellikle RDEB'da fleksiyon kontraktürleri, el ve ayaklarda deformiteler, tokmak el görünümü görülebilmektedir(53). El ve ayak parmaklarındaki deride görülen yapışıklık, psödosindaktiliye bağı olarak hareket kısıtlılığı ortaya çıkarır. Bu yapışıklıkların görülmesi sonucu el ve ayaklar tek parmaklı eldiven görünümü alırlar (Resim 11a, 11b, 12c). Tekrarlayan büllelerin parmak füzyonu ve eklemlerde fleksiyon kontraktürleri ile sonlanmış olması hastalığın en önemli diyebileceğimiz komplikasyonları olduğu bildirilmiştir(1). Yapılan literatür incelemelerinde Hassan ve ark., Kramer ver ark., çalışmalarında EB'li vakalarda ellerde ve ayaklarda kontraktür varlığını rapor etmişlerdir(45,127). Çalışmamızda 30 vakamızın 22'sinde (%73,3) ellerde, 23'ünde (%76,7) ayaklarda kontraktür ve deformite görülmüştür. Ellerde ve ayaklarda kontraktür varlığı, EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p>0.05) EB vakaları ellerinde kontraktür olması durumunda yeterli oral hijyen gereklerini sağlayamayacağı bu nedenle ebeveynlerin yardımı oral hijyenin sağlanmasında önemlidir.

Kardiyomiyopati kalp yetersizliğine neden olan kalp kası bozukluğudur(135). Epidermolizis büllozada ortalama 8 yaş civarında gözlenip, %30 ölümcül olabileceği bildirilmiştir(1). Etyolojide selenyum, kronik anemi, karnitin eksikliği, viral miyokardit suçlanmaktadır(1,54). Brook ve ark., Fine ve ark., Kramer ver ark., çalışmalarında EB'li vakalarda kalp problemi varlığını bildirmişlerdir(45,136,137). Vakalarımızın anemnezlerinden edindiğimiz bilgilere göre özellikle aritmi şeklinde kalp problemlerinin olduğu öğrenildi. Çalışmamıza katılan 30 EB vakasının 9'unda (%30) genel kalp problemleri olduğu görüldü. Kalp problemleri varlığı EB vakalarının

kendi içerisinde cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınıp karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Biz diş hekimleri açısından, kalp probleminin EB'li bireylerde var olabileceği göz ardı edilmemeli, girişimsel dental tedaviler öncesi kardiyoloji uzmanından konsültasyon alınmalıdır.

Kandidiyazis, en yaygın olanı *Candida albicans* olan *Candida* türlerinin aşırı çoğalmasının neden olduğu, özellikle ağız boşluğunda yaygın olan fırsatçı bir enfeksiyondur (89). Çalışmamızda vakalarımızın bir kısmında (%43,3) sık kandida enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. Sık kandida enfeksiyonu varlığı EB vakalarının kendi arasında göz önüne alındığında, cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) EB'li vakalarda kandidiyazisin sık görülmesinden dolayı diş hekimleri EB'li hastalarına oral hijyen konusunda bilgi verip bu konuda teşvik etmeli, probiyotik açısından zengin, protein ve vitamin ağırlıklı bağışıklık sistemini güçlendirecek besin takviyelerinin alınması önerilmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen ve ülkemizde de kısa sürede etkisi altına alan yeni Corona Virüs Hastalığı (COVID-19), önemli bir toplum sağlığı problemidir. Yaygın olarak ateş, öksürük ve kas ağrısı/ halsizlik gibi belirtilerle başlayarak ilerleyen bu enfeksiyonun bulaşma yolları damlacık ve aerosol iletimi, direkt temastır(138). Literatürde konu ile ilgili veriler bulunmamaktadır, bizim çalışmamızda ise 30 vakamızın 9'unda (%30) covid-19 enfeksiyonu geçirdiği öğrenildi. 1 vakamızda semptomsuz şekilde, 1 hastamızda 3 gün süren yüksek ateş ve halsizlik şeklinde, 7 vakamızda ise 3-4 gün süren kas ağrısı/halsizlik şeklinde ilerlediği öğrenilmiştir. Covid-19 enfeksiyonu varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalarımızda cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erkek EB vakalarında daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 5). ($p<0,05$) Covid-19 enfeksiyonu varlığı göz önüne alındığında yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Elde ettiğimiz anemnez bilgileri değerlendirildiğinde EB vakaları arasında herhangi bir mortalite tespit edilmemesinin ileride araştırılması gereken bir konu olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda adres bilgilerini aldığımız 30 vakamızın yaşadığı şehirlere göre dağılımına bakıldığında 23'ü Diyarbakır'da, 5'i Batman'da, 2'si Şanlıurfa'da yaşadığı öğrenilmiştir. İllere göre epidermolizis bülloza vakalarımızın dağılımına bakıldığında vakalarımızın çoğunluğu Diyarbakır'da yaşarken 2. Sırayı Batman, 3. Sırayı Şanlıurfa almıştır (Şekil 3). Bulduğumuz il Diyarbakır'da daha fazla EB vakası olması bu tür olguların şehir dışına seyahat etmedeki zorluklarından kaynaklandığı, diğer şehirlerden EB vakalarının gelememesinden kaynaklandığını düşündürmüştür.

Literatürde epidermolizis büllozal bireylerde diş displazisinden bahsedilmektedir(7) Ayrıca literatürde bazı EB vakalarında saçta değişiklikler meydana gelebildiği bildirilmiştir(5). Hore ve ark., Moto ve ark., çalışmalarında EB vakalarında sensörial işitme kaybı bulgusunu rapor etmişlerdir(139,140). Kliniğimize diş ağrısı sebebiyle başvuran ve yapılan klinik muayeneler sonucu EB şüphesiyle genetik bölümüne yönlendirdiğimiz ve bunun sonucunda EB Simplex olarak tanımlanmış iki vakamızda 35 ve 45 numaralı diş eksiklikleri tespit edilmiştir (Resim 21, 22). Aynı vakalarımızda literatürle uyumlu bir şekilde bilateral sensörial işitme kaybı ve saçlarında pigment eksikliği fark edildi (Resim 10a, c).

Ağız boşluğunda oluşan lokalize büller EB'nin her türünde görülen ortak karakteristik bulgudur(41). EB'nin oral bulgularının sıklığı ve şiddeti, hastalığın tipine göre değişir; bununla birlikte, genel olarak, EB'nin oral mukozal lezyonları, küçük veziküllerden büyük boyuttaki büllüllere kadar değişen vezikülo-büllöz lezyonları içerir(3). Kudva ve ark., Kramer ve ark., çalışmalarında ve vakalarında EB'li vakalarda intraoral bül ve lezyon varlığını rapor etmişlerdir(45,55). Bizim çalışmamızda 30 vakamızın 24'ünde (%80,0) intraoral bül ve lezyon olduğu gözlemlendi. İntraoral bül ve lezyon varlığı göz önüne alındığında EB'ki vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) İntraoral bül ve lezyon varlığının çalışma alanımız olan ağız içinde yüksek oranda bulunması, diş hekimleri olarak EB'li bireylere mümkün olduğunca atravmatik dental yaklaşım sergilememiz gerektiği, geç yara iyileşmesine ve skar dokusuna sebep olan bül oluşmaması ve enfeksiyonların meydana gelmemesi açısından önemlidir.

Vakalarımızın büyük çoğunluğunda ankiloglossiye (dil bağı, lingual frenilum) rastlanıldı. Dil ucunun serbest olmaması bebeklerde yaş aralığına bağlı olarak memeyi yakalama ve emmede başarısızlığa sebep olduğu için beslenme problemleri görüldüğü bilinmektedir(65). Bu durumun epidermolizis büllozada malnütrisyonla sebep olan etmenlerden biri olduğu düşünüldü. Louloudiadis, Kramer ve ark., Benedittis ve ark., çalışmalarında EB’li vakalarda ankiloglossi varlığını rapor etmişlerdir(45,108,141). Bununla birlikte yutmada güçlük, dilin diş arklarının gelişimini tetiklemesinde yetersizlik, dilin serbest hareketleri vasıtasıyla diş yüzeylerindeki besin artıklarının uzaklaştırılmasında yetersizlik ve konuşma bozukluğu gibi sorunlara yol açabildiği bildirilmiştir(66,67). Çalışmamızda 30 vakamızın 22’sinde (%73,3) ankiloglossi olduğu belirlendi. Özellikle dental restoratif işlemler sonrası oluşabilecek kompozit vb. gibi artıkların, dil hareketlerinin kısıtlı olmasından dolayı hasta tarafından uzaklaştırılmasının zor olabileceği, bu yüzden diş hekiminin tedavi işlemleri sonrası ağız içinde artık kalıp kalmadığına çok dikkat etmesi gerektiği düşünüldü (Resim 17). Ankiloglossi varlığı EB’li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Literatürlerde epidermolizis büllozalı bireylerde karşılaşılabileceğimiz klinik durumlardan birinin mikrostomi olduğu bildirilmiştir(7,45,131). Mikrostomi interinsizal mesafenin 40 mm’den ya da interlabial mesafenin 45 mm’den az olması şeklinde tanımlanır(69). Mikrostomi yani sınırlı ağız açıklığı çiğneme, fonasyon ve ağız hijyenini sağlamada zorluk ve sorunlarla sonuçlanan klinik bir durumdur(69). Yapılan literatür incelemelerinde Louloudiadis, Azrak ve ark., Kramer ve ark., Benedittis ve ark., çalışmalarında EB’li vakalarda mikrostomi varlığını rapor etmişlerdir(45,98,108,141). EB vakalarında mikrostomi yaygın perioral lezyonların oluşumundan kaynaklanmaktadır(41). Çalışmamızda 30 vakamızın 21’inde (%70) mikrostomi olduğu gözlemlendi. Mikrostomi, kliniğimizde EB’li bireylerde dental işlemleri yaparken bizi en çok zorlayan, bazı hastalarda işlem yapmamızı dahi engelleyen klinik bir durum olarak görüldü (Resim 16). Çalışmamızda vakalarımızda yüksek oranda mikrostomi görüldü, mikrostominin ağız açma egzersizleri ile diş hekiminin çalışmasını kolaylaştıracak şekilde giderilebildiği ve bunu sağlayan EB hastaların ağız açma egzersizlerini düzenli olarak günlük ve dental işlemler öncesinde

yapmalarının önemli olduğu görüldü. Mikrostomi varlığı EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Vakaların intraoral muayenesi dikkatli bir şekilde yapıldığında vestibül sulkus obliterasyonu (vestibül sığılığı) olduğu fark edilebilmektedir. Dudağın normal fonksiyonları yapamaması sonucu fonksiyon, fonasyon ve estetik problemlerin yanı sıra gıda artıklarının oral kaviteden uzaklaştırılmasında sorunlar yaşanmakta ve bunun sonucu oral hijyeni sağlamak daha da güçleşmektedir(72). Yapılan literatür incelemelerinde Benedittis ve ark., çalışmalarında EB'li vakalarında vestibül sulkus obliterasyonu varlığını rapor etmişlerdir(141). Çalışmamızda 30 vakamızın 20'sinde (%66,7) vestibül sulkus obliterasyonu olduğu gözlemlendi. Vestibül sulkus obliterasyonu varlığı EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) EB'li vakalarda vestibül sulkus sığılığı bulunması oral hijyenin sağlanmasını zorlaştırdığı, beslenme sonrası ağızda kalan gıda artıklarının uzaklaştırılmasını zorlaştırdığı unutulmamalı bu nedenle beslenme sonrası oral hijyeni sağlamak için yapılan diş fırçalama ve gargara yapma işlemlerine maksimum dikkat sarf edilmelidir.

Literatürde oral bulguların özellikle distrofik ve jonksiyonal tipinde sık görüldüğü belirtilmiştir(7). Klinik bulgularımızda simpleks tipte intraoral bulguların az olması sebebiyle dental işlemlerin kolaylıkla yapıldığı görüldü. Klinik bulgular açısından jonksiyonal ve distrofik tipte ise yaş ilerledikçe dental işlemlerin daha zor yapıldığı, intraoral klinik bulguların daha da ağırlaştığı gözlemlendi.

Literatürlerde epidermolizis büllozalı bireylerin dişlerinde mine hipoplazisi olabileceğinden bahsedilmektedir(1,5,45,131). EB'nin tipine bağlı olarak diş sert dokularındaki patolojiler farklı tutulum gösterirler. Özellikle JEB'li hastalarda mine hipoplazisine rastlamanın yaygın olduğu belirtilmiştir(45,78). Yapılan literatür incelemelerinde Shimizu ve ark., Kramer ver ark., çalışmalarında EB'li vakalarda mine hipoplazisi varlığını bildirmişlerdir(45,130). Çalışmamızda 30 vakamızın 2'sinde (%6,7) mine hipoplazisi olduğu görüldü (Resim 20). Mine hipoplazisi varlığı

göz önüne alındığında EB'li vakalar cinsiyet farklılığı ve yaş grupları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

EB'li hastalarda oral hijyenin sağlanmasında eksiklik, maxiller atrofiye bağlı olabilen çapraşıklık, ankiloglossiye bağlı dilin temizleyici etkisinin azalması çürüğe yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir(7). Yapılan literatür incelemelerinde Louludiadis, Azrak ve ark., Benedittis ve ark., Shimizu ve ark., çalışmalarında EB'li vakalarında yaygın çürük varlığını rapor etmişlerdir(98,108,130,141). Çalışmamızda vakalarımızın çoğunda (%73,3) yaygın çürüğe rastlanılmıştır. Bilindiği gibi çürük diş, ağız ve dişeti hastalıkları, aritmi, septisemi gibi başta kalp ve böbrekler olmak üzere bir çok organda hastalıklara yol açabilmektedir(85). Tüm bu komplikasyonlardan dolayı EB'li hastalarda oral hijyenin önemi bir kez daha artmaktadır. Yaygın çürük varlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar kendi arasında cinsiyet farklılığı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Ancak EB'li vakalar yaygın çürük varlığı göz önüne alınıp yaş grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. ($p<0,05$) Çalışmamızda yaptığımız klinik muayenelerde; EB vakalarında yedi yaş öncesi dönemlerde ebeveynlerin oral hijyen için çocuklara yardımcı olduğu bu nedenle az çürük görüldüğü ancak ileri yaşlarda çocukların edinilmiş ağrı oluşma kaygıları nedeni ile ağrı oluşacağını düşündükleri için oral hijyen gereklerini yerine getirmediikleri bu nedenle çürük görülme sıklıklarında artışlar olduğu düşünüldü (Resim 19).

Yanaklardaki skar dokusu, vestibüler obliterasyon, ankiloglossia ve mikrostomi yüz bölgesindeki kas fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler anormal kraniyofasiyal büyüme ve anormal diş arklarının gelişimi ile sonuçlanır(41). İntraoral skatrizasyon oluşumu nedeniyle, özellikle DEB hastalarında sıklıkla maksiller atrofi görülür. Buna bağlı olarak şiddetli yer darlığı ve dişlerde çapraşıklık oluşmaktadır(41). Yapılan literatür incelemelerinde Kramer ve ark., çalışmalarında EB'li vakalarda maksiller atrofi varlığını rapor etmişlerdir(45). Tez çalışmamızda 30 vakamızın 21'inde (%70) maksiller atrofi olduğu gözlemlendi. Maksiller atrofi varlığı göz önüne alındığında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$)

Yapılan literatür incelemelerinde epidermolizis bülloza vakalarında şiddetli yer darlığı ve dişlerde çapraşıklık görülebildiği bildirilmiştir(41). Çalışmamızda 30 vakamızdan 18'inde (%60) dişlerde çapraşıklık olduğu gözlemlendi (Resim 18). Dişlerde çapraşıklık varlığı EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları göz önüne alınarak karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Dişlerde çapraşıklık varlığı nedeniyle gıda artıklarının dişler arasında birikmesi sonucu oral hijyenin sağlanmasında zorluklar ile karşılaşabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle kolaylıkla çürük oluşabileceğinin önemi, EB'li bireylere ve ailelerine erken yaşlarda bildirilmesi, oral hijyen eğitiminin diş hekimleri tarafından verilmesi gerektiği düşünüldü.

Yaygın mine hipoplazili vakalarda, tüm dişlerin full kronlanması gerekli olabilir(45). Epidermolizis büllozal bireylerde sabit protetik restorasyonların hareketli protetik restorasyonlara oranla kullanımının daha konforlu olduğu bildirilmiştir(45). Tez çalışmamızda 30 vakamızdan sadece 1 tanesinde protetik rehabilitasyon yapıldığı gözlemlendi. Yapılan protetik rehabilitasyonun sabit protetik rehabilitasyon olduğu (Resim 20) görülmektedir. Protetik rehabilitasyon varlığı göz önüne alındığında EB'Lİ vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) EB vakalarında doku destekli hareketli protez kullanımı, EB'nin tipine ve hastanın oral mukozasının zayıflık derecesine göre farklılık göstermektedir(45). Buna istinaden vakalarımızın genelinde oral mukozanın zayıf ve bül oluşumuna yatkın olmasından dolayı hareketli protezler yapılmadığı, tercih edilmediği düşünüldü.

Çoğu EB'li bireylerde, ebeveynlerde ve diş hekimlerinde diş fırçalarının kullanımı ve bunun sonucunda oral mukozada potansiyel hasar olabileceği ile ilgili genel bir kaygı mevcuttur. EB'li tüm bireylerde , özellikle şiddetli EB alt tipine sahip hastalarda bile, diş fırçaları modifiye edilerek (fırça kıl boyunu kısaltma, ılık suda kılları yumuşatma, küçük başlı fırça kullanma vs.) diş fırçalanmasının mümkün olduğu bildirilmiştir(45). Tez çalışmamızda 30 vakamızdan sadece 4'ünde (%13,3) oral hijyen alışkanlığının olduğu öğrenildi. Oral hijyen alışkanlığı göz önüne alındığında EB'li vakalar arasında cinsiyet farklılığı ve yaş grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) Oral hijyen alışkanlığının

çok az vakamızda olduğu ve bu vakalarımızda da etkin bir temizlemenin olmadığı, bu durumun vakaların oral hijyen gereklerini yerine getirirken travma ile karşılaşabileceklerini, bül ve yaralanma oluşabileceğini düşünüp kaygılanmalarından dolayı kaçındıkları düşünöldü. Bunun sonucu olarak EB’li bireylere ve ailelerine oral hijyen eğitiminin verilmesi, bunun gerekliliği, atravmatik şekilde nasıl yapılacağı eğitiminin verilmesi ve vakaların buna teşvik edilmesi, ayrıca diş hekimine daha sık kontrole gitmeleri yönünde telkinde bulunulması gerektiği düşünöldü.



7. SONUÇ

Epidermolizis bülloza, diş hekimleri açısından dental tedavilerinde özel ve itinalı yaklaşımlar gerektiren çok sayıda oral bulgulara sahip olmakla birlikte nadir görülen bir grup genetik düzensizliktir.

Çalışmamızda incelediğimiz toplam 30 vakamızın %66,7'sinde malnütrisyon-sık enfeksiyon hikayesi, %73,3'ünde anemi-gastrointestinal sistem komplikasyonları-ellerde kontraktür, %30'unda kalp problemi ve covid-19 hikayesi, %86,7'sinde büyüme geriliği, %60'ında gözlerde komplikasyon, %96,7'sinde tırnaklarda deformite, %76,7'sinde ayaklarda kontraktür, %96,7'sinde anne-baba arasında akrabalık ilişkisi olduğu ve %33,3'ünde etkilenmiş 3.dereceden akrabası olduğu öğrenildi. Çalışmamızdaki vakalarımızın intraoral bulgularına bakıldığında %80'inde intraoral bül ve lezyonlar, %73,3'ünde ankiloglossi ve yaygın çürük, %70'inde mikrostomi ve maxiller atrofi, %66,7'sinde vestibül sulkus obliterasyonu, %6,7'sinde mine hipoplazisi, %60'ında dişlerde çapraşıklık görüldü. Ayrıca vakalarımızın sadece %13,3'ünde oral hijyen alışkanlığının olduğu belirlendi.

EB'li vakaların klinikte gözlenen bulgularının önemli sağlık ve psiko-sosyal sorunlara neden olduğu izlendi. Epidermolizis bülloza vakalarına genetik, psikiyatri, dermatoloji, kardiyooloji, hematoloji, beslenme uzmanı ile diş hekiminin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiği düşünüldü.

Asıl amaç, bu genetik düzensizliğin yaşam kalitesini etkileyen klinik semptomların etkilerini azaltarak yaşam standartlarını yükseltmektir. Dental tedaviler ise sadece olası diş problemleri nedenlerine bağlı fonksiyon, fonasyon, estetik, ağrı ve enfeksiyonu elimine etmek aynı zamanda muhtemel beslenme problemlerine bağlı zorluk sonucu oluşan malnütrisyonun önüne geçmektir.

Nadir görülmesi sebebiyle, birçok diş hekimimiz bu hastalık hakkında yeterli bilgiye sahip değildir. EB ile yaşayan insanların ağız sağlığı ve bakımı ile ilgili diş hekimliğinde bilimsel literatürlerin nispeten az olduğu görüldü. Bu durum, EB hakkında yeterli bilgi ve deneyimi olmayan diş hekimlerinin, vakaların dental tedavi gereksinimlerini yapmaktan kaçındıklarını düşündürdüğü için, bu alanda diş hekimlerine güvenli dental tedavi rehberliği sağlayacak şekilde çalışmalar yürütüldü,

vakalar ve hekimlere rehber olması, konu hakkında bilgi sahibi olmaları için oral hijyen ve dental tedavi yöntemleri ile ilgili bilgi ve öneri içeren tanıtım broşürleri oluşturuldu.

Koruyucu dental tedavi yaklaşımlarının epidermolizis büllozal vakalar için güncel öncelikli yaklaşımlar olduğu düşünüldü ve bunun literatürde de kabul gördüğü unutulmamalıdır.

Diş hekimleri ve ebeveynler, EB vakalarında mevcut dişlerin en iyi şekilde korunması ve erken yaşta gerekli tedavilerin yapılması gerektiğinin bilincinde olmalıdırlar. Bireylerin mevcut dişlerini korumaları için oral hijyenlerine dikkat etmeleri ve düzenli olarak diş hekimi kontrolüne gitmeleri gerektiği düşünüldü.

Çoğu EB'li hastalarda, ebeveynlerde ve diş hekimlerinde diş fırçalarının kullanımı ve bunun sonucunda oral mukozada hasar ve ağrı olabileceği ile ilgili genel bir kaygı mevcut olduğu görüldü. Tüm EB'li hastalarda uygun yöntemlerle diş fırçalamanın mümkün olduğu bilinmelidir. Diş fırçasının kılları ılık veya sıcak suya batırılarak daha da yumuşak forma getirilebilir ve kıl boyutları makasla kısaltılabilir. Küçük kafa boyutuna ve yumuşak kıl yapısına sahip diş fırçalarının tercih edilmesinin bu bireylerde daha uygun olacağı, antibakteriyel gargaraların yardımcı olabileceği unutulmamalıdır.

Çocuk diş hekimi her hastayı anlık tedaviler ile değil bir bütünsel yaklaşım ile bireysel risk analizi yaparak uzun vadede EB'li hastayı mükemmel bir oral duruma yönlendirmek için gerekli girişimlerde bulunmalı.

Diş hekimi EB'li vakalara yaklaşımlarında öncelikle oral hijyen eğitiminin önemini farkında olmalı, mikrostomi bulunduğu için gerekli dental tedavileri uygun anestezi şeklini belirleyerek atravmatik olarak genel veya lokal anestezi altında yapmalı.

Epidermolizis büllozanın etiyolojisi, patogenezi, tanısı ve tedavi süreci hakkında daha fazla bilgi edinmek için detaylı ve düzenli vaka kayıtlarının oluşturulması, periyodik olarak bilimsel toplantılarda vaka sunumlarının yapılmasının önemli olduğu, ayrıca çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların araştırmacı ve klinisyenler arasında farkındalık sağlayacağı düşünüldü. Ayrıca epidermolizis büllozaya neden olan genlerin ve mutasyonların tanımlanması; düzensizliğin oluşum mekanizmalarının

aydınlatılması, tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi, pre-natal ve post-natal tanı, özgün genetik danışmanlığın geliştirilmesinin klinik tanının desteklenmesinde önemli olduğu unutulmamalıdır.

Bu tez çalışmasında, 30 epidermolizis bülloza vakasının klinik semptomlarının dağılımı, cinsiyet ve yaş grupları ile ilişkisi, çevre illerde görülme sıklığı literatürler eşliğinde incelenerek tartışıldı, elde edilen bulgu ve sonuçların literatüre katkı sağlayacağı düşünüldü.



8. KAYNAKLAR

1. Karaduman A. Kalitsal Büllü Hastalıklar/Inherited Bullous Diseases. *Turkderm.* 2011;45:81.
2. Fine J-D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):12.
3. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent.* 1994;16:427.
4. Kulalı F, Özbakır H, Kundak S, Kalkanlı OH, Eriş D, Çolak R, vd. Epidermolizis Büllöza: Olgu Serisi. *Jinekoloji Obstet ve Neonatoloji Tıp Derg.* 2019;16(2):69–73.
5. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects: Inherited epidermolysis bullosa. *An Bras Dermatol* 2020;95(5):551–69.
6. Limmer AL, Nwannunu CE, Shah R, Coleman K, Patel RR, Mui UN, vd. Topical Diacerein Ointment for Epidermolysis Bullosa Simplex: A Review. *Skin therapy letter.*2019;24(3):7–9.
7. Laimer M, Prodinger C, Bauer JW. Hereditäre Epidermolysen. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology.* Wiley-VCH Verlag; 2015;13(11):1125–33.
8. Mello BZF, Neto NL, Kobayashi TY, Mello MBA, Ambrosio ECP, Yaedú RYF, vd. General anesthesia for dental care management of a patient with epidermolysis bullosa: 24-month follow-up. *Spec Care Dent.* 2016;36(4):237–40.
9. Rao R, Mellerio J, Bhogal BS, Groves R. Immunofluorescence antigen mapping for hereditary epidermolysis bullosa. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2012;78(6):692.

10. Prevalence HDC. Higher dental caries prevalence and its association with dietary habits and physical limitation in epidermolysis bullosa patients: A case control study. *J Contemp Dent Pract.* 2016;17(3):211–6.
11. Prodinge C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019;28(10):1176–89.
12. Chiaverini C, Bourrat E, Mazereeuw-Hautier J, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Lacour JP. Épidermolyses bulleuses héréditaires : protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). *Annales de Dermatologie et de Venereologie.* 2017;144(1):6–35.
13. Fine J-D, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, vd. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):931–50.
14. Bruckner-Tuderman L. Newer treatment modalities in epidermolysis bullosa. *Indian Dermatol Online J.* 2019;10(3):244.
15. Al-Abadi A, Al-Azri SA, Bakathir A, Al-Riyami Y. Dental and anaesthetic challenges in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Sultan Qaboos Univ Med Journal.* 2016;16(4):e495–9.
16. Koyuncu O, Hakimoğlu S, Özkan M, Gökçe R, Akkurt Ç, Turhanoğlu S. EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA DİSTROFİKALİ HASTADA ANESTEZİ YÖNETİMİ. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Derg.* 2016;7(27).
17. Marinkovich MP, Tang JY. Gene Therapy for Epidermolysis Bullosa. *Journal of Investigative Dermatology.* 2019;139(6):1221–6.
18. Yousef H, Sharma S. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls.* 2018.
19. ALTUNTAŞ M. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları. *Klin Tıp Aile Hekim.*

11(1).

20. Sotiropoulou PA, Blanpain C. Development and homeostasis of the skin epidermis. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(7).
21. Karabulut AA. Yenidoğanda Deri Fizyolojisi ve Topikal İlaç Kullanımı. *Arch Turkish Dermatology Venerol.* 2011;45.
22. Anatomy of the Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer-ClinicalKey. *Facial plastic Surgery Clinics.* 2017;25(3):283-289
23. Gonzales KAU, Fuchs E. Skin and Its Regenerative Powers: An Alliance between Stem Cells and Their Niche. *Developmental Cell.* Cell Press; 2017;43(4):387–401.
24. Schlessinger DI, Goyal A, Syed SYB, Sonthalia S. Embryology, epidermis. İçinde: *StatPearls.* 2020.
25. Parrish AR. The impact of aging on epithelial barriers. *Tissue Barriers.* Taylor and Francis Inc.; 2017;5(4).
26. Brandner JM. Importance of Tight Junctions in Relation to Skin Barrier Function. *Curr Probl Dermatology.* 2016;49:27–37.
27. Frank JA. Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2012;175–83.
28. Hausmann R, Grepl M, Knecht V, Moeller MJ. The glomerular filtration barrier function: New concepts. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2012;21(4):441–9.
29. Szaszi K, Amoozadeh Y. New insights into functions, regulation, and pathological roles of tight junctions in kidney tubular epithelium. *International Review of Cell and Molecular Biology.* 2014;205–71.

30. Castoldi A, Favero de Aguiar C, Moraes-Vieira P, Olsen Saraiva Câmara N. They Must Hold Tight: Junction Proteins, Microbiota And Immunity In Intestinal Mucosa. *Curr Protein Pept Sci.* 2015;16(7):655–71.
31. Sakisaka T, Takai Y. Biology and pathology of nectins and nectin-like molecules. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(5):513–21.
32. Takai Y, Nakanishi H. Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *J Cell Sci.* 2003;116(1):17–27.
33. Ikeda W, Nakanishi H, Miyoshi J, Mandai K, Ishizaki H, Tanaka M, vd. Afadina key molecule essential for structural organization of cell–cell junctions of polarized epithelia during embryogenesis. *J Cell Biol.* 1999;146(5):1117–32.
34. AKKUŞ D, SÖNMEZ MF. HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLÜ: NEKTİN. *Sağlık Bilim Derg.* 2012;21(3):205–11.
35. Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa: Past, present, and future. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1195(1):213–22.
36. Yenamandra VK, Moss C, Sreenivas V, Khan M, Sivasubbu S, Sharma VK, vd. Development of a clinical diagnostic matrix for characterizing inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2017;176(6):1624–32.
37. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. C. 28, *Experimental Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2019;28(10):1146–52.
38. Vahidnezhad H, Youssefian L, Saeidian AH, Mahmoudi H, Touati A, Abiri M, vd. Recessive mutation in tetraspanin CD151 causes Kindler syndrome-like epidermolysis bullosa with multi-systemic manifestations including nephropathy. *Matrix Biol.* 2018;66:22–33.
39. Has C, Spartà G, Kiritsi D, Weibel L, Moeller A, Vega-Warner V, vd. Integrin $\alpha 3$ mutations with kidney, lung, and skin disease. *N Engl J Med.*

2012;366(16):1508–14.

40. Sánchez-Jimeno C, Escámez MJ, Ayuso C, Trujillo-Tiebas MJ, del Río M. Genetic diagnosis of epidermolysis bullosa: recommendations from an expert Spanish research group. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(2):104–22.
41. Nava EP, De La E, Ángeles T, Durán A, Ii G. Stomatologic management of dental malocclusion in patients with dystrophic epidermolysis bullosa using an interceptive guide of occlusion (IGO): Comparison of two cases Chief of the Pediatric Stomatology Department. II Attending Teacher in the Pediatric Stomatology Department. C. 2, *Revista Mexicana de Ortodoncia. Medigraphic;* 2014;2(2):114-121
42. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GHL, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause epidermolysis bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):637-644
43. Wally V, Hovnanian A, Ly J, Buckova H, Brunner V, Lettner T, vd. Diacerein orphan drug development for epidermolysis bullosa simplex: A phase 2/3 randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(5):892-901.
44. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R, vd. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):904–17.
45. Krämer SM, Serrano MC, Zillmann G, Gálvez P, Araya I, Yanine N, vd. Oral Health Care for Patients with Epidermolysis Bullosa-Best Clinical Practice Guidelines. *Int J Paediatr Dent.* 2012;22:1–35.
46. Bruckner-Tuderman L. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Pathogenesis and Clinical Features. *Dermatologic Clinics. Dermatol Clin;* 2010;28(1):107–14.
47. Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2002;146(2):267–74.

48. El Hachem M, Diociaiuti A, Proto V, Fortugno P, Zambruno G, Castiglia D, vd. Kindler syndrome with severe mucosal involvement in a large Palestinian pedigree. *Eur J Dermatol.* 2015;25(1):14–9.
49. Has C, Castiglia D, del Rio M, Garcia Diez M, Piccinni E, Kiritsi D, vd. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Hum Mutat.* 2011;32(11):1204–12.
50. Figueira EC, Murrell DF, Coroneo MT. Ophthalmic Involvement in Inherited Epidermolysis Bullosa. C. 28, *Dermatologic Clinics. Dermatol Clin;* 2010;28(1):143–52
51. Chan SMH, Dillon MJ, Duffy PG, Atherton DJ. Nephro-urological complications of epidermolysis bullosa in paediatric patients. *Br J Dermatol.* 2007;156(1):143–7.
52. Tamaro F, Calabrese R, Aceto G, Lospalluti L, Garofalo L, Bonifazi E, vd. End-stage renal disease secondary to IgA nephropathy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A case report. *Pediatr Nephrol.* Ocak 2008;23(1):141–4.
53. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, Brain C, Atherton D, Harper J, vd. Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):959–62.
54. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):677–82.
55. Kudva P, Jain R. Periodontal manifestation of epidermolysis bullosa: Looking through the lens. *J Indian Soc Periodontol.* 2016;20(1):72–4.
56. Chrcanovic BR, Gomez RS. Dental implants in patients with epidermolysis bullosa: a systematic review. *Oral and Maxillofacial Surgery. Springer Verlag;* 2019;389–94.
57. Feijoo JF, Bugallo J, Limeres J, Peñarrocha D, Peñarrocha M, Diz P. Inherited

- epidermolysis bullosa: an update and suggested dental care considerations. *J Am Dent Assoc.* 2011;142(9):1017–25.
58. Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1991;71(4):440–6.
59. André C-V, Bosc R, Chader H, Lange F, Hermeziu O, Meningaud J-P. [Low level laser therapy in inflammatory and infectious oral diseases]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2014;115(1):22–7.
60. Sindici E, Astesano S, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, Scully C, vd. Treatment of oral lesions in dystrophic epidermolysis bullosa: A case series of cord blood platelet gel and low-level laser therapy. *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta.* 2017;97(3):383–4.
61. Sindici E, Basiglio L, Cafaro A, Fazio L, Dragonetti A, Pugliese M, vd. The photobiomodulation therapy together with the use of cord blood platelet gel could be safely suggested as primary treatment for oral lesions in patients with inherited epidermolysis bullosa. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2020;36(4):318-321
62. Crawford EG, Burkes EJ, Briggaman RA. Hereditary epidermolysis bullosa: Oral manifestations and dental therapy. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1976;42(4):490–500.
63. ÇAKA SY, TOPAL S, Altınkaynak AS. Anne sütü ile beslenmede karşılaşılan sorunlar. *Türkiye Klin J Pediatr Nurs-Special Top.* 2017;3:20–8.
64. Hooda A, Rathee M, Yadav SPS, Gulia JS. Ankyloglossia: a review of current status. *Internet J Otorhinolaryngol.* 2010;12(2):1–7.
65. Özen MA, Eroğlu E. Yenidoğan dil frenulumunda güvenli ve etkili bir teknik: Frenotomi. *Çoc. Cer. Derg.* 2019;33(3):126-129.
66. Johnson P. Tongue tie: exploding the myths. *Infant.* 2006;2(3):96–9.

67. Segal LM, Stephenson R, Dawes M, Feldman P. Prevalence, diagnosis, and treatment of ankyloglossia: methodologic review. *Can Fam Physician*. 2007;53(6):1027–33.
68. Lalakea ML, Messner AH. Ankyloglossia: does it matter? *Pediatr Clin*. 2003;50(2):381–97.
69. Didem Yalçın E. Sklerodermalı Hastaların Panoramik Görüntülerinde Kemik Bulguları ve Radyomorfometrik İndekslerin Değerlendirilmesi. 2015.
70. Melvin OG, Hunt KM, Jacobson ES. Hyaluronidase Treatment of Scleroderma-Induced Microstomia. *JAMA Dermatology*. American Medical Association; 2019 ;155(7):857–9.
71. Görkem S, Yılmaz AC, Tuncalı D, Terzioğlu A, Aslan G. MİKROSTOMİDE CONVERSE-KAZANJIAN KOMİSÜROPLASTİSİ: ERKEN VE GEÇ DÖNEM SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI. *Türk Plast Rekonstrüktif ve Estet Cerrahi Derg (Turk J Plast Surg)*. 2004;12(1).
72. Rana RE, Puri VA, Thakkur RK, Baliarsing AS. Median cleft of mandible and lower lip with ankyloglossia and ectopic minor salivary gland on tongue. *Indian J Plast Surg*. 2004;37(01):67–70.
73. Hunter ML, Roberts GJ. Oral and dental anomalies in Ellis van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia): report of a case. *Int J Paediatr Dent*. 1998;8(2):153.
74. Krishan K, Garg A, Kanchan T, Machado M, Rao A. Enamel hypoplasia and its role in identification of individuals: A review of literature. *Indian J Dent*. 2015;6(2):99.
75. Buschmann MM. Laminin-332-Mediated Proliferation Control: Mechanisms Regulating Formation of the Epithelium. University of Cincinnati; 2010.
76. Yuen WY, Pasmooij AMG, Stellingsma C, Jonkman MF. Enamel defects in

- carriers of a novel LAMA3 mutation underlying epidermolysis bullosa. *Acta Dermato-Venereologica. Acta Derm Venereol.* 2012;92(6):695–6.
77. Krämer SM. Oral care and dental management for patients with epidermolysis bullosa. *Dermatologic Clinics.* 2010;28(2):303–9.
78. Delebarre H, Chiaverini C, Vandersteen C, Savoldelli C. Orofacial management for epidermolysis bullosa during wisdom tooth removal surgery: A technical note. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019;120(5):467–70.
79. Koçanalı B, Ak AT, Çoğulu D. Çocuklarda diş çürüğüne neden olan faktörlerin incelenmesi. *Pediatr Res.* 2014;1(2):76–9.
80. Doğan BG, Gökalp S. Türkiye’de diş çürüğü durumu ve tedavi gereksinimi 2004. *Hacettepe Diş Hekim Fakültesi Derg.* 2008;32(2):45–7.
81. Craig GG, Powell KR, Cooper MH. Caries progression in primary molars: 24-month results from a minimal treatment programme. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1981;9(6):260–5.
82. Cate JM ten. Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta Odontol Scand.* 1999;57(6):325–9.
83. Featherstone JD, Domejean-Orliaguet S, Jenson L, Wolff M, Young DA. Caries risk assessment in practice for age 6 through adult. *CDA.* 2007;35(10):703.
84. Fine J-D, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):367–84.
85. Ayrancı Ü. Bir grup ilkokul öğrencisinde diş çürüğü saptama araştırması. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg.* 2005;14(3):50–4.
86. Marsh PD, Zaura E. Dental biofilm: ecological interactions in health and disease. *J Clin Periodontol.* 2017;44:12–22.

87. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J*. 2002;78(922):455–9.
88. O'Donnell LE, Millhouse E, Sherry L, Kean R, Malcolm J, Nile CJ, vd. Polymicrobial *Candida* biofilms: friends and foe in the oral cavity. *FEMS yeast research*. *FEMS Yeast Res*; 2015;15(7).
89. Diaz PI, Xie Z, Sobue T, Thompson A, Biyikoglu B, Ricker A, vd. Synergistic interaction between *Candida albicans* and commensal oral streptococci in a novel in vitro mucosal model. *Infect Immun*. 2012;80(2):620–32.
90. Koo H, Andes DR, Krysan DJ. *Candida*–streptococcal interactions in biofilm-associated oral diseases. *PLoS Pathogens*. Public Library of Science; 2018;14(12).
91. Sharma P, Saxena S, Aggarwal P. Trends in the epidemiology of oral squamous cell carcinoma in Western UP: An institutional study. *Indian J Dent Res*. 2010;21(3):316–9.
92. Halboub ES, Abdulhuq M, Al-Mandili A. Oral and pharyngeal cancers in Yemen: a retrospective study. *East Mediterr Heal J*. 2012;18(9):985–91.
93. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Corrêa L, de Sousa SOM. Oral squamous cell carcinoma: an analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci*. 2010;52(2):267–73.
94. Wanebo HJ, Blackinton D, Kouttab N, Mehta S. Contribution of serum inhibitory factors and immune cellular defects to the depressed cell-mediated immunity in patients with head and neck cancer. *Am J Surg*. 1993;166(4):389–94.
95. BULUT E, YILMAZ F, BEKÇİOĞLU B, GÜNHAN Ö. Posterior Alveoler Krette Dişeti Yerleşimli Skuamoz Hücreli Karsinoma: Olgu Sunumu. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekim Fakültesi Derg*. 2013;23(2):239–43.
96. Finke C, Haas N, Czarnetzki BM. WERTIGKEIT DER ZAHNARZTLICHEN

BEHANDLUNG BEI DER INTERDISZIPLINAREN BETREUUNG EINES KINDES MIT EPIDERMOLYSIS BULLOSA DYSTROPHICA HEREDITARIA (HALLOPEAU-SIEMENS). *Hautarzt*. 1996;47(4):307–10.

97. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. *Pediatric dentistry*. 1993;15:242–8.
98. Azrak B, Kaevel K, Hofmann L, Gleissner C, Willershausen B. Dystrophic epidermolysis bullosa: Oral findings and problems. *Spec Care Dent*. Mayis 2006;26(3):111–5.
99. Olsen CB, Bourke LR. Recessive dystrophic Epidermolysis bullosa. Two case reports with 20-year follow-up. *Aust Dent J*. 1997;42(1):1–7.
100. Momeni A, Pieper K. Junctional epidermolysis bullosa: A case report. *Int J Paediatr Dent*. Mart 2005;15(2):146–50.
101. Silva LCP, Cruz RA, Abou-Id LR, Brini LNB, Moreira LS. Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa: Review of the literature and case reports. *Spec Care Dent*. Ocak 2004;24(1):22–7.
102. Nowak AJ. Oropharyngeal Lesions and Their Management in Epidermolysis Bullosa. *Arch Dermatol*. 1988;124(5):742–5.
103. Harris JC, Lucas VS, Bryan RAE, Roberts GJ. Dental disease and caries related microflora in children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent*. 2001;23(5):438–43.
104. Oliveira TM, Sakai VT, Candido LA, Silva SMB, Machado MAAM. Clinical management for epidermolysis bullosa dystrophica. *J Appl Oral Sci* 2008;16(1):81–5.
105. Siqueira MA, De Souza Silva J, De Paula E Silva FWG, Díaz-Serrano KV, De Freitas AC, De Queiroz AM. Dental treatment in a patient with epidermolysis bullosa. *Spec Care Dent*. Mayis 2008;28(3):92–5.

106. George M, Martinez AE, Mellerio JE, Nandi R. Maxillary alveolar process fracture complicating intubation in a patient with epidermolysis bullosa. *C. 19, Paediatric Anaesthesia*. 2009. s. 706–7.
107. Peñarrocha-Diago M, Serrano C, Sanchis JM, Silvestre FJ, Bagán J V. Placement of endosseous implants in patients with oral epidermolysis bullosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;90(5):587–90.
108. Louloudiadis AK, Louloudiadis KA. Case report: Dystrophic Epidermolysis Bullosa: dental management and oral health promotion. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2009;10(1):42–5.
109. Wright JT, Fine JD, Johnson L. Dental caries risk in hereditary epidermolysis bullosa. *Pediatr Dent*. Kasım 1994;16(6):427–32.
110. Wiebe CB, Silver JG, Larjava HS. Early-Onset Periodontitis Associated With Weary-Kindler Syndrome: A Case Report. *J Periodontol*. Ekim 1996;67(10):1004–10.
111. Wright JT. Epidermolysis bullosa: Dental and anesthetic management of two cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1984;57(2):155–7.
112. Lee H, Al Mardini M, Ercoli C, Smith MN. Oral rehabilitation of a completely edentulous epidermolysis bullosa patient with an implant-supported prosthesis: A clinical report. *J Prosthet Dent*. Şubat 2007;97(2):65–9.
113. Muller F, Bergendal B, Wahlmann U, Wagner W. Implant-supported fixed dental prostheses in an edentulous patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Prosthodont* 2010;23(1):42–8.
114. Oliveira MA, Ortega KL, Martins FM, Maluf PSZ, Magalhães MG. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa-oral rehabilitation using stereolithography and immediate endosseous implants. *Spec Care Dent*. Ocak 2010;30(1):23–6.
115. Lindemeyer R, Wadenya R, Maxwell L. Dental and anaesthetic management of

- children with dystrophic epidermolysis bullosa. *Int J Paediatr Dent*. Mar 2009;19(2):127–34.
116. Brooks JK, Bare LC, Davidson J, Taylor LS, Wright JT. Junctional epidermolysis bullosa associated with hypoplastic enamel and pervasive failure of tooth eruption: Oral rehabilitation with use of an overdenture. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. Nisan 2008;105(4).
117. Reichart PA, Schmidt-Westhausen AM, Khongkhunthian P, Strietzel FP. Dental implants in patients with oral mucosal diseases - a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*. Blackwell Publishing Ltd; 2016;43(5):388–99.
118. Agustín-Panadero R, Serra-Pastor B, Peñarrocha-Oltra D, Ferreira A, Peñarrocha-Diago M. Digital scanning for implant-supported fixed complete-arch dental prostheses for patients with epidermolysis bullosa: A case series evaluation. *J Prosthet Dent*. 2019;122(4):364–70.
119. Wright JT, Childens NK, Evans KL, Johnson LB, Fine JD. Salivary function of persons with hereditary epidermolysis bullosa. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(5):553–9.
120. Buduneli E, Ilgenli T, Buduneli N, Özdemir F. Acellular dermal matrix allograft used to gain attached gingiva in a case of epidermolysis bullosa. *J Clin Periodontol*. Kasım 2003;30(11):1011–5.
121. Album MM, Gaisin A, Lee KWT, Buck BE, Sharrar WG, Gill FMN. Epidermolysis bullosa dystrophica polydysplastica. A case of anesthetic management in oral surgery. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol*. 1977;43(6):859–72.
122. Stavropoulos F, Abramowicz S. Management of the Oral Surgery Patient Diagnosed With Epidermolysis Bullosa: Report of 3 Cases and Review of the Literature. *J Oral Maxillofac Surg*. Mar 2008;66(3):554–9.
123. Boyer HE, Owens RH. Epidermolysis bullosa: A rare disease of dental interest.

- Review of the literature and report of a case. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1961;14(10):1170–7.
124. Resta RG. The crane's foot: The rise of the pedigree in human genetics. *J Genet Couns.* 1993;2(4):235–60.
125. Uskun E. Akraba evlilikleri. *Sted Sürekli tıp Eğitimi Derg.* 2001;10(2):54–6.
126. TEMEL PÇVEPA. TIBBİ GENETİK DERNEĞİ. 2016;1-7.
127. Vahidnezhad H, Youssefian L, Zeinali S, Saeidian AH, Sotoudeh S, Mozafari N, vd. Dystrophic Epidermolysis Bullosa: COL7A1 Mutation Landscape in a Multi-Ethnic Cohort of 152 Extended Families with High Degree of Customary Consanguineous Marriages. *J Invest Dermatol.* 01 Mart 2017;137(3):660–9.
128. ABAHUSSEIN AA, AL-ZAYIR AA, MOSTAFA WZ, OKORO AN. EPIDERMOLYSIS BULLOSA IN THE EASTERN PROVINCE OF SAUDI ARABIA. *Int J Dermatol.* 1993;32(8):579–81.
129. BIRGE K. Nutrition Management of Patients with Epidermolysis Bullosa. *J Am Diet Assoc.* 01 Mayıs 1995;95(5):575–9.
130. Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen L, Murata S, Kawai M, Hachisuka H, vd. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: Phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 01 Aralık 1999;41(6):950–6.
131. Salera S, Tadini G, Rossetti D, Grassi FS, Marchisio P, Agostoni C, vd. A nutrition-based approach to epidermolysis bullosa: Causes, assessments, requirements and management. *Clinical Nutrition.* Churchill Livingstone; 2020;39(2):343–52.
132. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, vd. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1308–14.

133. Kim K-Y, Namgung R, Min Lee S, Chan Kim S, Sun Eun H, Soo Park M, vd. Nutritional Outcomes in Children with Epidermolysis Bullosa: The Experiences of Two Centers in Korea. *Yonsei Med Journal*. 2014;55(1):264.
134. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-Specific Risks of Childhood Death in Inherited Epidermolysis Bullosa. *J Pediatr*. 2008;152(2):276-280.
135. Kepez A, Kabakçı G. Kalp yetersizliği tedavisi. *Acta Medica Cordoba*. 2004;35(2):69–81.
136. Brook MM, Weinhouse E, Jarenwattananon M, Nudel DB. Dilated Cardiomyopathy Complicating a Case of Epidermolysis Bullosa Dystrophica. *Pediatr Dermatol*. 1989;6(1):21–3.
137. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Cite this article: Epidermolysis bullosa Cardiomyopathy in inherited. C. 1, *Sci J of Der and Ven*. 2018;1(1):5.
138. BALLIKAYA E, ESENTÜRK G, ÜNVERDİ GE, CEHRELİ Z. Yeni Koronavirüs Salgını ve Diş Hekimliği Tedavileri Üzerine Etkileri. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilim Fakültesi Derg*. 2020;7(2):92–107.
139. Motoyama O, Iitaka K, Nagai Y, Mizuiri S, Tsukimoto I. Association of dominant dystrophic epidermolysis bullosa with end-stage renal failure and hearing loss. *Clin Exp Nephrol* 1999;3(2):143–5.
140. Hore I, Bajaj Y, Denyer J, Martinez AE, Mellerio JE, Bibas T, vd. The management of general and disease specific ENT problems in children with Epidermolysis Bullosa-A retrospective case note review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(3):385–91.
141. De Benedittis M, Petruzzi M, Favia G, Serpico R. Oro-dental manifestations in Hallopeau-Siemens-type recessive dystrophic epidermolysis

bullosa. *Clinical and Experimental Dermatology*. *Clin Exp Dermatol*; 2004;29(2):
128–32.



9. ÖZGEÇMİŞ

| | | | |
|-------------------|---------------------------|---------------------|------------|
| Adı | Emine | Soyadı | Gülşen |
| Doğum Yeri | Pazarcık | Doğum Tarihi | 01.04.1993 |
| Uyruğu | T.C. | Tel | |
| E-posta | emine.gulsen@dicle.edu.tr | | |

EĞİTİM DÜZEYİ

| | Mezun Olduğu Kurumun Adı | Mezuniyet Yılı |
|-----------------------------|----------------------------------------------|-----------------------|
| Doktora/Uzmanlık | Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | 2021 |
| Tezli Yüksek Lisans | | |
| Tezsiz Yüksek Lisans | | |
| Lisans | Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | 2016 |
| Lise | Çukurova Elektrik Anadolu Lisesi | 2011 |

İŞ DENEYİMİ

| Görevi | Kurum | Süre (Yıl - Yıl) |
|---------------------|--------------------------------------------|-------------------------|
| Araştırma Görevlisi | Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi | 2018-Halen |
| | | |
| | | |

| Yabancı Dil Sınav Notu | | | | | | | |
|-------------------------------|--------|--------|-----------|-----------|-----------|-----|-----|
| ÜDS/YDS | YÖKDİL | TIPDİL | TOEFL IBT | TOEFL PBT | TOEFL CBT | FCE | CAE |
| 51,25 | | | | | | | |

| | Sayısal | Eşit Ağırlık | Sözel |
|----------------------|----------------|---------------------|--------------|
| ALES Puanı | | | |
| (Diğer) Puanı | | | |

10. EKLER

10. 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
YEREL ETİK KURUL KARARLARI

EFQM
Committed to excellence

ETİK KURUL KARARI

| TOPLANTI TARİHİ | TOPLANTI SAYISI | KARAR NO | ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ |
|-----------------|-----------------|----------|-----------------------------------------------------|
| 29.04.2020 | 4 | 3 | Prof. Dr. İzzet YAVUZ Çocuk Diş Hekimliği A.B.D. |

KARAR

Yürütücülüğünü Prof. Dr. İzzet YAVUZ'un yaptığı "Epidermolizis Bülloza Vakalarından Elde Edilen Klinik Bulguların Değerlendirilmesi, Oral Hijyen Rehberliği ve Dental Yaklaşımının Belirlenmesi" başlıklı, 2020-13 Protokol no.lu çalışma etik kurulumuz tarafından görüşülmüş olup, etik kurallara **UYGUN OLDUĞUNA, OY ÇOKLUĞU –OY BİRLİĞİ** ile karar verilmiştir.

| Görevi | Adı Soyadı | Birimi | Evet | Hayır | İmza |
|-------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|-------|--------------------|
| Başkan | Prof.Dr. Köksal BEYDEMİR | Diş.Hek.Fak. Protetik Diş Tedavisi A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Başkan Yrd. | Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN | Diş.Hek.Fak. Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi A.D | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Raportör | Prof.Dr. Emin Caner TÜMEN | Diş.Hek. Fak. Çocuk Diş Kliniği A.D. | | | KATILMADI |
| Üye | Prof. Dr. Ahmet DAĞ | Diş. Hek.Fak. Periodontoloji A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Prof. Dr. Seher GÜNDÜZ ARSLAN | Diş.Hek.Fak. Ortodonti A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Prof.Dr. Nezahat AKPOLAT | Tıp Fak. Mikrobiyoloji A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Prof.Dr. M.Zülfü AKDAĞ | Tıp Fak. Biyofizik A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Dr. Öğretim Üyesi Zeynep Erdoğan ÖZGEN | D.Ü. Ecz. Fak. Farmakoloji A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Prof.Dr. Sadullah KAYA | Diş.Hek. Fak. Endodonti A.D. | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Dr. Öğretim Üyesi Ersin UYSAL | D.Ü. Teknik Bilimler Meslek Yük. Okulu | ✓ | | <i>[Signature]</i> |
| Üye | Av. Evin DAŞ | D.Ü Hukuk Müşavirliği | ✓ | | <i>[Signature]</i> |

10. 2. Muayene Formu

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA ANAMNEZ FORMU

Adı Soyadı: Ön tanı: Doğum Tarihi:
Cinsiyeti: Yaşı: Tlf: Şehir:

Anne baba arasında akrabalık var mı? :

Kardeş sayısı ve cinsiyetleri:

Epidermolizis büllozalı kardeş var mı sayısı ve cinsiyetleri nedir?:

Epidermolizis büllozalı akraba var mı, derecesi nedir?:

Malnütrisyon var mı?:

Anemi problemi var mı?:

Sık enfeksiyon geçiriyor mu?:

Tırnak distrofisi var mı?:

Büyüme geriliği ve pubertede gecikme var mı?:

Göz ile ilgili komplikasyonlar var mı?:

Gastrointestinal sistem (GIS) komplikasyonları var mı?:

Kalp problemi var mı?:

intraoral bül ve lezyonlar var mı?:

Ankiloglossi (dil bağı) var mı?:

Mikrostomi (ağız açma kısıtlılığı) var mı?:

Vestibül sulkus obliterasyonu var mı?:

Mine hipoplazisi var mı?:

Yaygın çürük var mı? :

Maksiller atrofi (üst çene darlığı) var mı?:

Dişlerde çapraşıklık var mı?:

Candida enfeksiyonları sık geçiriyor mu?:

Oral hijyen alışkanlığı var mı?:

Diğer bulgular:

11. ORJİNALLİK RAPORU

EPİDERMOLİZİS BÜLLOZA VAKALARINDAN ELDE EDİLEN
KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ, ORAL HİJYEN
REHBERLİĞİ VE DENTAL YAKLAŞIMIN BELİRLENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

| | | | |
|-------------------|------------------------|------------|------------------|
| % 13 | % 11 | % 6 | % 1 |
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

BİRİNCİL KAYNAKLAR

| | | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | debraturkey.org İnternet Kaynağı | %3 |
| 2 | www.fristweb.com İnternet Kaynağı | %2 |
| 3 | www.tibbigenetik.org.tr İnternet Kaynağı | %2 |
| 4 | rp.news İnternet Kaynağı | %1 |
| 5 | Kutlu, Ruhusen, and Selma Civi. "EVALUATION OF EATING HABITS, BODY PERCEPTION AND DEPRESSION STATUS OF UNIVERSITY STUDENTS", Gulhane Medical Journal, 2013. Yayın | %1 |
| 6 | www.journalagent.com İnternet Kaynağı | %1 |
| 7 | www.366766.com İnternet Kaynağı | %1 |