

**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**(DOKTORA TEZİ )**

**ORAL LİKENOİD LEZYONLARIN ETYOLOJİSİNDE  
DENTAL RESTORATİF MATERYALLERİN ROLÜNÜN  
İNCELENMESİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**GÖKÇEN KARATAŞLI**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. HAKKI TANYERİ**

**AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
AĞIZ, DİŞ, ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI**

**İSTANBUL-2008**

## TEZ ONAYI

Aşağıda tanıtımı yapılan tez, jüri tarafından başarılı bulunarak Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

08 / 07 / 2008  
Prof. Dr. Emine Kökoğlu

Prof. Dr. Emine Kökoğlu  
Enstitü Müdürü

Kurum : İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Program Adı : AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI PROGRAMI  
Programın seviyesi : Yüksek Lisans ☐ Doktora ☒  
Anabilim Dalı : AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI  
Tez Sahibi : GÖKÇEN KARATAŞLI  
Tez Başlığı : ORAL LİKENOİD LEZYONLARIN ETYOLOJİSİNDE DENTAL RESTORATİF MATERYALLERİN ROLÜNÜN İNCELENMESİ VE TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ  
Sınav Yeri : ALTAN GÜLHAN TOPLANTI SALONU  
Sınav Tarihi : 03 / 07 / 2008

### Tez Sınav Jürisi

Ünvanı Adı Soyadı Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı

1. Prof. Dr. HAKKI TANYERİ, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
2. Prof. Dr. SELÇUK BASA, MARMARA ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
3. Prof. Dr. MERAL ÜNÜR, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
4. Prof. Dr. GÜLSÜM AK, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
5. Prof. Dr. GÜLÜMSER EVLİOĞLU, İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, DIŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ, PROTETİK DIŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI

**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 çalışmayla 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 olmadığı beyan ederim.

Gökçen Karataşlı



## İTHAF

Aileme ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bizler için her zaman yol gösterici olan Bilim Dalı Başkanımız ve danışman hocam Sayın Prof. Dr. Hakkı Tanyeri'ye,

Tez konumun şekillenmesine yardımcı olan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Cem Mat'a

Tez çalışmamın başlangıcından itibaren yakın alakasından bir an için fedakarlık etmeyen, çalışma grubumdaki vakalarımın histopatolojik incelemelerini büyük bir titizlikle ve özveri ile yapan İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji ABD öğretim üyelerinden Sayın Uzm. Dr. Özgür Mete'ye,

Tezime kattığı tüm yardımlarından dolayı Sayın Dr. Bilgen Çakıl'a,

Tezin laboratuvar aşamalarını yürüten Sayın Dr. Serdar Susever'e, Dr. Nuray Polat'a ve Dr. Pınar Soğuksu'ya,

Doktora eğitimim boyunca desteklerini benden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Meral Ünür'e ve Prof. Dr. Gülsüm Ak'a,

Çalışma grubumdaki hastaların protetik diş tedavilerini yapan Sayın Dr. Hanefi Kurt ve Dt. Burçin Karataşlı'ya,

Çalışma grubumdaki hastaların endodontik tedavilerini yapan Dt. Miray Ekmekçi'ye,

Tezime çalışma grubumu oluşturmakta verdikleri destek nedeniyle tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Çalışmalarım süresince bana huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan ve bana her zaman destek olan sevgili eşime,

Varlığım kadar bugünlerimi de borçlu olduğum aileme,

Gönülden sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 794

## İÇİNDEKİLER

|                                                                    |                                         |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| TEZ ONAYI .....                                                    | <b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b> |
| BEYAN .....                                                        | İİ                                      |
| İTHAF .....                                                        | İV                                      |
| TEŞEKKÜR.....                                                      | V                                       |
| İÇİNDEKİLER .....                                                  | VI                                      |
| TABLolar LİSTESİ .....                                             | VIII                                    |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                              | X                                       |
| KISALTMALAR LİSTESİ .....                                          | XI                                      |
| ÖZET.....                                                          | XIII                                    |
| ABSTRACT.....                                                      | XIV                                     |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                             | 1                                       |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                             | 3                                       |
| 2.1. LİKENOİD DOKU REAKSİYONLARI.....                              | 3                                       |
| 2.1.1. LİKEN PLANUS .....                                          | 6                                       |
| 2.1.1.1. ORAL LİKEN PLANUS.....                                    | 7                                       |
| 2.1.2. LİKENOİD İLAÇ REAKSİYONLARI .....                           | 20                                      |
| 2.1.3. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS .....                           | 27                                      |
| 2.1.4. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI.....                            | 34                                      |
| 2.1.5. ERİTEMA MULTİFORME .....                                    | 42                                      |
| 2.1.6. DENTAL MATERYALLER İLE İLİŞKİLİ LİKENOİD REAKSİYONLAR ..... | 52                                      |
| 2.2. ALERJİK KONTAKT DERMATİT .....                                | 58                                      |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                            | 64                                      |
| 3.1. HASTA SEÇİMİ .....                                            | 64                                      |
| 3.1.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....                      | 64                                      |
| 3.1.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ .....                   | 64                                      |
| 3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....                                        | 64                                      |
| 3.3. YÖNTEM.....                                                   | 65                                      |
| 3.3.1. ANAMNEZ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME .....                       | 65                                      |
| 3.3.2. MİKOLOJİK İNCELEMELER.....                                  | 65                                      |
| 3.3.3. BİYOPSİ UYGULAMASI.....                                     | 65                                      |

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| 3.3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME .....               | 66  |
| 3.3.5. HEMATOLOJİK İNCELEMELER.....                | 67  |
| 3.3.6. İMMUNOLOJİK İNCELEMELER.....                | 67  |
| 3.3.7. YAMA TESTİ .....                            | 68  |
| 3.3.8. DENTAL RESTORASYONLARIN DEĞİŞTİRİLMESİ..... | 73  |
| 3.3.9. TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....  | 73  |
| 3.3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME .....          | 73  |
| 4. BULGULAR .....                                  | 74  |
| 5. TARTIŞMA .....                                  | 105 |
| KAYNAKLAR .....                                    | 118 |
| FORMLAR .....                                      | 137 |
| ETİK KURUL KARARI .....                            | 142 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                     | 144 |

## TABLOLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2-1: Oral Kavitede Likenoid Doku Reaksiyonu ile Karakterize Hastalıklar (64)...                                                            | 5  |
| Tablo 2-2: Oral Liken Planusun Klinik Tipleri (200) .....                                                                                        | 9  |
| Tablo 2-3: OLP ve OLL İçin Önerilen Teşhis Kriterleri (210) .....                                                                                | 14 |
| Tablo 2-4: LP ve LİR arasındaki klinik farklılıklar (79).....                                                                                    | 21 |
| Tablo 2-5: LİR'i başlatan ajanlar (179).....                                                                                                     | 22 |
| Tablo 2-6: Oral mukozada LİR'e neden olan ajanlar (159) .....                                                                                    | 24 |
| Tablo 2-7: SLE Tanı Kriterleri (89) .....                                                                                                        | 30 |
| Tablo 2-8: EMM, SJS ve TEN'e Neden Olan İlaç Dışı Ajanlar (7) .....                                                                              | 44 |
| Tablo 2-9: EMm, EMM, SJS ve TEN ile İlişkili Bildirilen İlaçlar (7) .....                                                                        | 44 |
| Tablo 2-10: EM ile ilişkili hastalıkların histopatolojik özellikleri (7) .....                                                                   | 49 |
| Tablo 2-11: Allerjik ve İrritan Reaksiyonların Sonuçlarının Karşılaştırılması .....                                                              | 63 |
| Tablo 3-1: Dental Serideki Maddeler ve Kullanım Alanları .....                                                                                   | 70 |
| Tablo 4-1: Olguların klinik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı .....                                                                         | 74 |
| Tablo 4-2: Olguların histopatolojik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı .....                                                                 | 75 |
| Tablo 4-3: Olguların klinik ve histopatolojik teşhislerine göre dağılımı .....                                                                   | 75 |
| Tablo 4-4: Olguların histopatolojik teşhis, allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı ..... | 76 |
| Tablo 4-5: Olguların klinik teşhis, allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı.....          | 77 |
| Tablo 4-6: Olguların klinik teşhis ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı.....                                          | 79 |
| Tablo 4-7: Olguların histopatolojik teşhis ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı .....                                 | 79 |
| Tablo 4-8: Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve klinik görünümüne göre dağılımı.....                                                  | 81 |
| Tablo 4-9: Olgularda bildirilen semptomlar ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı .....                                 | 85 |
| Tablo 4-10: Olgularda bildirilen semptomlar ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı..                                                            | 86 |
| Tablo 4-11: Olguların klinik teşhis ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı.....                                                                 | 86 |
| Tablo 4-12: Olguların histopatolojik teşhis ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı.....                                                         | 87 |

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tablo 4-13: Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı.....                   | 87  |
| Tablo 4-14: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1 .....                                 | 90  |
| Tablo 4-15: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı- 2 .....                                | 91  |
| Tablo 4-16: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı- 3 .....                                | 93  |
| Tablo 4-17: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1 .....                         | 94  |
| Tablo 4-18: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-2 .....                         | 95  |
| Tablo 4-19: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-3 .....                         | 97  |
| Tablo 4-20: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1 .....                            | 98  |
| Tablo 4-21: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-2 .....                            | 99  |
| Tablo 4-22: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-3 .....                            | 100 |
| Tablo 4-23: Olguların klinik teşhis, tedavi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımı.....                                    | 102 |
| Tablo 4-24: Olguların histopatolojik teşhis, tedavi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımı .....                           | 103 |
| Tablo 4-25: Olguların Van der Meij ve Van de Waal tanı kriterleri ve lezyonların tedavi sonuçlarına göre dağılımı ..... | 104 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2-1: OLP'nin İmmünpatogenez Hipotezi (128) .....                                                                             | 12 |
| Şekil 4-1: Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı .....                                                                      | 80 |
| Şekil 4-2: Olguların klinik görünümüne göre dağılımı.....                                                                          | 80 |
| Şekil 4-3: Olguların mikoloji sonuçlarına göre dağılımı.....                                                                       | 82 |
| Şekil 4-4: Olguların dental restorasyonların uygulanması ile lezyonların ilk oluşumu arasında geçen sürelerine göre dağılımı ..... | 82 |
| Şekil 4-5: Olguların hastalık sürelerine göre dağılımı .....                                                                       | 83 |
| Şekil 4-6: Olgularda bildirilen semptomların dağılımı .....                                                                        | 84 |
| Şekil 4-7: Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı .....                                               | 89 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

- ACE: Anjiotensin çevirici enzim
- ANA: Anti-nükleer antikor
- APC: Antijen sunan hücre
- CRP: C-reaktif protein
- DLE: Diskoid Lupus Eritematozus
- DMİLR: Dental Materyaller ile İlişkili Likenoid Reaksiyon
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EM: Eritema Multiforme
- EMM: Eritema Multiforme Major
- EMm: Eritema Multiforme Minör
- ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
- GVHH: Graft Versus Host Hastalığı
- HLA: Human Lökosit Antijen
- HSV: Herpes Simpleks Virus
- ICDRG: Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu
- LİR: Likenoid İlaç Reaksiyonu
- LP: Liken Planus
- LS: Likenoid Stomatit
- NSL: Non-spesifik lezyon
- OLL: Oral Likenoid Lezyon
- OLP: Oral Liken Planus
- OLR: Oral Likenoid Reaksiyon
- PUVA: Psoralen ile uzun dalga boylu ultraviyole ışığı
- SJS: Stevens-Johnson Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

TEN: Toksik Epidermal Nekrolizis

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

## ÖZET

Karataşlı G. Oral Likenoid Lezyonların Etyolojisinde Dental Restoratif Materyallerinin Rolünün İncelenmesi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2008.

Anahtar Kelimeler: Oral Likenoid Lezyon, Oral Liken Planus, Kontakt Allerji, Tanı Kriterleri, Yama Testi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 794

Oral liken planus, en sık görülen non-infeksiyöz inflamatuvar ağız mukozası hastalığıdır. Bu lezyonlar, oral mukozanın diğer oral likenoid lezyonları ile klinik ve histopatolojik olarak ileri derecede benzerlik göstermekle birlikte klinik seyirleri, tedavileri ve prognozları bakımından farklılıkları nedeniyle klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır. Günümüzde halen oral liken planusu diğer oral likenoid lezyonlardan ayıracak güvenli bir metodun bulunmadığı söylenmektedir. Önerilen tanı kriterlerinin geçerliliği ve güvenilirliği hakkında mevcut literatürlerde herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle, klinik veya histopatolojik teşhise tek başına güvenilmemesi gerekmektedir.

Bu nedenle, yaptığımız çalışmada restoratif veya protetik rehabilitasyon amacıyla kullanılan dental materyaller ile topografik olarak ilişkili oral likenoid lezyonların klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, literatür ile karşılaştırılarak, mevcut tanı kriterlerinin oral liken planus ile oral likenoid lezyon teşhisindeki önemi değerlendirildi.

Sonuç olarak oral liken planus ile oral likenoid lezyon arasındaki ayrımın tek başına histopatolojik kriterler ile yapılabilmesinin mümkün olmadığı ve likenoid lezyonların klinik ve histopatolojik özellikleri göz önüne alarak kıyaslayan mevcut klinik ve histopatolojik tanı kriterlerinin, olguların yaklaşık %30'unda bu ayrıma yardımcı olamadığı belirlendi. Ancak subepitelyal perivasküler lenfositik infiltrasyonun derine doğru devam ettiği veya bazal tabakada dejenerasyonun belirgin olmadığı ancak subepitelyal bant oluşturan veya oluşturma eğilimi gösteren, derinde perivasküler komponenti olan olgularda, oral liken planustan güvenilir bir şekilde uzaklaşılabileceği tespit edildi.

## ABSTRACT

Karatasli G. Investigation of Dental Restorative Materials Role in the Etiology of Oral Lichenoid Lesions and Evaluation of Treatment Results.İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Oral Surgery and Oral Medicine. Doctoral Thesis. İstanbul. 2008.

Key Words: Oral Lichenoid Lesions, Oral Lichen Planus, Contact Allergy, Diagnostic Criteria, Patch test

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No: 794

Oral lichen planus is one of the most common noninfectious disease of the oral mucosa. Although, these lesions show similar clinic and histopathologic features with other lichenoid lesions of oral mucosa, differential diagnosis should be made clinically and histopathologically hence their clinical follow up, treatment and prognosis is different. Today there is no reliable method to make distinction between oral lichen planus and oral lichenoid lesions. Due to lack of validation report of proposed diagnostic criteria in the literature, not to be relied on clinical or histopathological diagnosis alone is required.

Therefore in this study, the aim was evaluation of clinical and histopathological features of oral lichenoid lesions associated with dental materials used in restorative and prosthodontic rehabilitation. Results of the study was compared with literature and present diagnostic criteria importance was evaluated on diagnosis oral lichen planus and oral lichenoid lesions.

In conclusion, distinction can not be made between oral lichen planus and oral lichenoid lesions only with histopathological criteria alone and it is showed that present clinical and histopathological diagnostic criteria which compares by considering clinical and histopathological features, do not contribute to this distinction almost in the 30% of the cases. However OLP can be safely withdrawn in cases which deep perivascular component and subepithelial perivascular lymphocytic infiltration goes deep or in those when degeneration is not noticeable on basal layer but forms or tends to form a subepithelial band.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

OLP, en sık görülen noninflamatuvar ağız mukozası hastalığıdır (51, 128, 195). Oral mukoza lezyonları nedeniyle dental kliniklere başvuran hastaların %16.2'sini, OLP hastaları oluşturmaktadır (23). Bu lezyonlar, oral mukozanın diğer OLL'eri ile klinik ve histopatolojik olarak ileri derecede benzerlik göstermekle birlikte klinik seyirleri, tedavileri ve prognozları bakımından farklılıkları nedeniyle klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır (137, 148, 153, 157, 189, 190, 202). Günümüzde halen OLP'yi diğer OLL'lerden ayıracak güvenli bir metodun bulunmadığı söylenmektedir. Önerilen tanı kriterlerinin geçerliliği ve güvenilirliği hakkında mevcut literatürlerde herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle, klinik veya histopatolojik teşhise tek başına güvenilmemesi gerekmektedir. Bu nedenle bir çok vakada teşhisin klinik muayene, histopatolojik inceleme ve deri yama testinin kombinasyonu ile yapılması önerilmektedir (157, 202). OLL gözlenen hastalarda, hastalığa neden olan faktör saptanır ve bu faktör ortadan kaldırılırsa lezyonda klinik olarak düzelme sağlanabilmektedir. Bu durumun aksine OLP, kronik bir hastalık olduğundan tedavi esas olarak ilaçlarla semptomların kontrol altına alınması amacına yöneliktir ve hastaların uzun yıllar boyunca, tartışmalı olan malign transformasyon riski nedeniyle takip edilmesi gerekmektedir (91, 185, 186).

1978 yılında DSÖ tarafından bildirilen oral mukoza için prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilen OLP'nin klinik ve histopatolojik tanı kriterlerinin, Van der Meij ve ark.'nın yaptıkları çalışmalar sonucunda, yeterli derecede objektif olmadığı ve tekrarlanabilirliğinin düşük olduğunu gösterilmiştir (207, 208, 220). Bu durumun başlıca nedeni, DSÖ tarafından belirtilen kriterlerin sadece OLP'ye özgü olmayıp, oral mukozada karşılaşılan tüm likenoid reaksiyonlarda görülebilmesidir (64, 202). Bu durumdan yola çıkarak, OLP tanısı konmasında daha kesin ve yüksek oranda tekrarlanabilirlik gösteren tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmış ve DSÖ'nün belirlediği kriterler Van der Meij ve Van der Waal tarafından revize edilmiştir (210).

Bu nedenle, yaptığımız çalışmada restoratif veya protetik rehabilitasyon amacıyla kullanılan dental materyaller ile topografik olarak ilişkili OLL'lerin klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırılması amaçlandı. Çalışmamız sonucunda OLP ile

dental materyallerin neden olduğu OLL arasında mevcut olan klinik ve histopatolojik benzerlikler ve farklılıklar ortaya koyulmaya çalışıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, literatür ile karşılaştırılarak, Van der Meij ve Van der Waal'ın önerdiği tanı kriterlerinin OLP ve OLL teşhisindeki önemi değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. LİKENOİD DOKU REAKSİYONLARI

Sözlüklerde liken kelimesi, bir mantar ile bir su yosununun ortak yaşamasıyla ortaya çıkan, gri ya da sarı renkli bitkilerin genel ismi olarak açıklanmakta ve bu görünümü veren dermatozlara da aynı isim verilmektedir (82).

Liken planus (LP) ilk kez 1869 yılında Wilson (223) tarafından tanımlanmıştır. 1895'te Wickham (221), LP lezyonlarının yüzeyindeki beyaz çizgileri tarif etmiş, 1909 yılında ise Darier (44), LP'nin histolojik görünümünü açıklamıştır.

Likenoid doku reaksiyonları ise ilk defa 1973 yılında Pinkus (155) tarafından epidermisteki değişiklikler ile ilişkili epidermal bazal hücre hasarı olarak tanımlanmış ve 1982 yılında Weedon (219) tarafından bu terim geliştirilmiştir. Epitelyum içindeki antijenik değişikliklere karşı gelişen hücreye bağlı immun cevap sonucunda epidermal bazal hücre hasarının oluştuğuna dair genel bir konsensus bulunmaktadır (184). Bu tür bir cevabın oluşmasında ilaçlar, dental materyaller, virüsler ve LP gibi nedeni tam olarak bilinmeyen hastalıkları da içeren çok çeşitli tetikleyici faktörler bulunmaktadır (128). Lezyonların çoğu, bazal hücre hasarı ve T hücreden baskın infiltrasyon ile karakterizedir, diğer epitelyal değişikliklerin bu duruma sekonder olarak eklendiği düşünülmektedir (128).

Likenoid doku reaksiyonlarının temelini bazal hücre hasarı oluşturmaktadır. Oral kavitede bazal epitelyal hücre hasarı ve kaybı; lamina propriadaki immün ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile epitelyumun kalınlığı ve farklılaşmasındaki değişikliklerle ilişkilidir. Bu tip bir bazal hücre hasarı likefaksiyon dejeneransı olarak adlandırılmakta ve ultrastrüktürel olarak vakuoler değişiklikler, intrasellüler vakuoller ve ödem ile beraber bazal hücrelerin seperasyonu ve lamina densanın bazal hücrelerin plazma membranından ayrılmasından oluşmaktadır (64, 82).

Bazal hücre hasarı büyük dikensi hücrelerin oluşmasına ve bunlar da stratum granülozumun kalınlaşmasına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da hiperkeratoz gelişmektedir (82). Oral kavitenin; bukkal mukoza ve dilin lateral kenarları gibi non keratinize alanları keratoz (para-orto) gösterirken, gingiva gibi keratinize alanları ise hiperkeratoz (para-orto) göstermektedir. Keratinizasyondaki bu değişiklikler klinikte

beyaz görünümünün oluşmasından sorumludur. Keratin üretimindeki değişikliklere ek olarak, epitelyum belirgin şekilde atrofiye olabilir ve ülserasyon alanlarında normal rete paterni tamamı kaybolabilir. Bazen ise alev veya testere dişi şeklinde rete bulunabilir, ancak bunlar daha sıklıkla deri lezyonlarında gözlenmektedir. Bazı vakalarda epitelyum akantotiktir ve alttaki lamina propriaya uzanan rete proliferasyonu gösterebilir ve lamina propriada epitelyal adalara yapışık psödoepitelyamatöz görünüm verir (64). Diğer yandan melanositlerde meydana gelen hasar, oluşan pigmentin melanofajlara girmesine ve pigment bloğu yapmasına yol açmaktadır (82).

Lenfosit infiltrasyonunun, hücre aracılı keratinosit apoptozuna yol açtığı öne sürülmüştür (217). Keratinosit apoptozu, “Civatte” veya “Colloid cisimcikleri” nin formasyonu sonucu karşılaşılan en sık bulgudur. Normal dokuda çok nadir görülen ancak likenoid doku reaksiyonlarının karakteristik bir elemanı olan Civatte cisimcikleri (Colloid cisimcikler) epitelyumun bazal veya daha alt tabakasında veya üst lamina propriada bulunan yuvarlak şekilli homojen eosinofilik globüller ve fagosite edilmek üzere olan apoptotik keratinositler ve fragmente DNA ürünlerinden oluşan cisim parçalarıdır (218). Bu cisimcikler papiller dermise doğru itilirler, orada bazen birleşir ve IgM tip antikeratin orta filaman otoantikorları ile işaretlenirler (64, 81). Papiller dermis kalınlaşır ve bant tarzında lenfosit infiltrasyonu dolar. Tam olarak gelişmiş lezyonlarda lenfositler dermis epidermis sınırını siler. Bazal membran zonun kalınlaşması ve hyalinleşmesi Periodik Asit Schiff (PAS) boyaması kullanılarak tespit edilir ve epitelyumun altında kalın veya ince, sürekli veya süreklilik göstermeyen bir bant görülür (64).

İnfiltratın bazal hücre yıkımı ile yakından ilişkili olduğu görülmektedir. Bazı vakalarda infiltrat bazal membran zonunu aşar ve bazal epitelyal hücre tabakalarına kadar uzanır. Epidermiste yer yer piknotik nukleuslu, eosinofilik sitoplazmalı apoptotik keratinositlerin iki veya daha fazla lenfosit ile çevrildiği görülür. Bu şekilde gelişen nekroza satellit hücre nekrozu denir. Bu durum epitelyumun alt üçte birinden daha yükseğe uzanan infiltrate için oldukça nadir görülür (64). Fiks ilaç erüpsiyonu gibi bazı likenoid doku reaksiyonlarında, apoptotik keratinositlerde, hücre tomurcuklanmasını ve fagositozu engelleyen sert hücre yapısına yol açan tonofilaman birikimi görülür (81, 217, 218). Plazma hücreleri, eosinofiller ve nötrofiller infiltratın içinde ülserasyon veya kandida infeksiyonun bulunmadığı zamanlarda bile bulunabilir. Bu infiltrat fokal ve

perivasküler veya daha diffüz dağılımla lamina proprianın altına doğru daha derin olarak ilerleyebilir (64).

Oral Likenoid Reaksiyon veya Lezyon (OLR veya OLL) konsepti, oral kavitede tanımlanamayan etyolojiye sahip, klinik ve histopatolojik olarak Oral Liken Planusa (OLP) benzeyen erüpsiyonlardır (52). Oral kavitede likenoid doku reaksiyonu ile karakterize lezyonlar; oral liken planus, likenoid ilaç reaksiyonları, dental materyaller ile ilişkili likenoid reaksiyonlar, sistemik veya diskoid lupus eritematozus, eritema multiforme ve graft-versus-host hastalığıdır. Bu lezyonların hepsinde bazal hücre yıkımı, lamina propriadaki infiltrat ile ilişkili keratoz/hiperkeratoz bulunmaktadır. Bu nedenle likenoid doku reaksiyonları ile karakterize olan lezyonların sadece histopatolojik inceleme ile ayırıcı tanısı yapılamamaktadır (64).

**Tablo 2-1: Oral Kavitede Likenoid Doku Reaksiyonu ile Karakterize Hastalıklar (64)**

| <b>Oral Kavitede Likenoid Doku Reaksiyonu ile Karakterize Hastalıklar</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|
| Oral Liken Planus                                                         |
| Likenoid İlaç Reaksiyonları                                               |
| Sistemik veya Diskoid Lupus Eritematozus                                  |
| Graft-Versus-Host Hastalığı                                               |
| Eritema Multiforme                                                        |
| Dental Materyaller ile ilişkili Likenoid Reaksiyonlar                     |

### 2.1.1. LİKEN PLANUS

LP, değişik değişik renk ve dağılımda, özel lokalizasyon gösteren, izole veya gruplar halinde papüller ile karakterize, deri ve mukozaları etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (83). Hastalık genellikle orta yaş grubundaki bireylerde görülmekte, çocuklar nadir olarak etkilenmektedir. LP, her iki cinsi etkilemekle birlikte, ülkelere göre cinsiyet ağırlığı değişiklik göstermektedir. Deri ve mukoza tutulumu kadınlarda daha sık izlenmektedir. Genel popülasyonda LP'nin prevalansı %2-3 olarak bildirilmektedir (43, 179).

LP'nin etyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu konuda öne sürülen değişik görüşler arasında; infeksiyöz ajanlar, nörolojik değişiklikler, psikosomatik ve genetik faktörler bulunmaktadır. Patogenezinde altta yatan mekanizmanın immunolojik olduğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (82).

Ailesel LP olgularının bildirilmesi hastalığın etyopatogenezinde genetik eğilimi göstermektedir. Ailesel LP, erken yaşlarda görülmesi, şiddetli oluşu, kronik seyri ve nöksler göstermesiyle sporadik tipten ayrılmaktadır. Hastalarda Human Lökosit Antijen (HLA)-DR1 ve DQ1 sıklığında artma olduğu saptanmıştır (168).

LP'nin karakteristik lezyonları, tipik olarak ekstremitelerin fleksör yüzeylerinde, müköz membranlarda ve genital bölgede yerleşen, menekşe-mor renginde, parlak, köşeli, düz yüzeyli ve kaşıntılı papüllerdir. Papüllere poligonal "Wickham çizgileri" olarak adlandırılan beyaz çizgilenmeler eşlik edebilir. Lezyonların yerlerinde pigmente sekellerin kalması oldukça sık görülür, fakat bunlar geçicidir. Skar oluşumu nadirdir. Atipik özellikler bulunsa bile LP papüllerinin tipik görünümü tanı koymaya olanak sağlar (83).

LP lezyonlarının %40'ı hem oral mukozda hemde kütanöz yüzeylerde görülürken, %35'i sadece kütanöz ve %25'i ise sadece mukozal alanlarda görülmektedir (51). Deri tutulumu olan hastaların üçte birinde oral lezyonlara rastlanırken, oral lezyonların ön planda olduğu hastalarda deri tutulumu sıklığı sadece %15'tir. Hastaların bazılarında ağız lezyonlarından aylar sonra deri lezyonları ortaya çıkabilir ve bu hastalarda deri tutulumu, hastalık aktivitesi ile uyum göstermez (55).

LP'nin deri lezyonlarına nadiren saçlı deri tutulumu da eşlik edebilir ve genelde sikatrisyel alopesi ile sonlanır. LP'de tırnak tutulumu yaklaşık %10 sıklıkla görülür. Tırnakta kalınlaşma, longitudinal çizgilenme ve distal tırnak yatağında kalınlaşma en

sık görülen bulgulardır. LP’de oral mukoza, genital mukoza, özefagus, konjuktiva, burun, larinks, kulak, mide, mesane ve anal bölge gibi diğer mukozal alanlar da tutulabilir (55, 83).

Kütanöz liken planuslarda %89 oranında 2 yıl içerisinde spontan iyileşme izlenmektedir. Kütanöz liken planusun malign transformasyonu, vakaların %1’inden daha azında ortaya çıkmaktadır (83, 152).

LP’nin tedavisinde topikal ve sistemik kortikosteroidler, retinoidler, azatioprin, griseofulvin, dapson, siklosporin, metotreksat, siklofosfamid, hidroksiklorin, interferon alfa ve Psoralen ile uzun dalga boylu ultraviyole ışığı (PUVA) kullanılmaktadır. Tedaviye başlamadan önce hastanın tıbbi geçmişi (Diabet, hipertansiyon, karaciğer hastalığı), fizyolojik durumu, tedaviye uyumu ve ilaç etkileşimleri gözden geçirilmelidir (55, 83).

#### **2.1.1.1. ORAL LİKEN PLANUS**

Oral liken planus (OLP) en sık görülen non-infeksiyöz ağız mukozası hastalığıdır (51, 128, 195).

##### **Epidemiyoloji**

OLP dermatolojik liken planus vakalarının %70-77’sine eşlik etmektedir. OLP sıklıkla 30-60 yaş aralığında ve kadınlarda daha fazla görülmektedir (15, 186).Dental kliniklere herhangi bir nedenle başvuran hastalarda OLP’nin prevalansı %0.4-8-2.3 olarak bildirilmektedir (15, 179, 193). Bu hastaların %30-50’sinde oral lezyonlara eşlik eden kütanöz lezyonlar da gözlenmiştir (51, 179). Başka bir çalışmada, oral mukozal lezyonlar nedeniyle dental kliniğe başvuran hastaların %16.2’si OLP tanısı almıştır (23).

##### **Etyoloji**

OLP’nin etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, oluşumunda hücrel immüitenin rol oynadığı bir hastalıktır (51). Bu konuda öne sürülen değişik görüşler arasında infeksiyöz orijin, nörolojik değişiklikler, psikolojik stresler, genetik ve immunolojik faktörler bulunmaktadır (179).

Wilson, LP’yi ilk tanımladığında etyolojik faktör olarak histeri, anksiyete ve depresyondan söz etmiştir. Daha sonra hem kütanöz hem de OLP’de psikolojik

faktörlerin önemli rol oynadığı öne sürülmüş, hastalığın daha çok yorgun, stresli, sinirli kadınlarda görüldüğü bildirilmiştir (136). Stresin, akut alevlenmelere neden olan en önemli etyolojik faktör olduğunu inanılmaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalar, psikososyal travma hikayesi olan hastalarda OLP'nin artmış sıklığına dikkat çekmektedir (8). Koray ve ark. OLP hastalarında, stres cevabını yansıtan tükürük kortizolu, durum ve süreklilik anksiyetisini ölçtükleri çalışmalarında OLP'nin gelişiminde stresin önemli rol oynadığını göstermişlerdir (110).

LP immüniteyi baskılayan hastalıklarla birlikte de görülmektedir. Ülseratif kolit, diabetes mellitus, pernisiyöz anemi, Basedow-Graves hastalığı, alopesi areata, vitiligo ve dermatomiyozit LP ile görülebilen otoimmün hastalıklardandır. Buna ek olarak LP'nin; timoma, myastenia gravis, hipogammaglobulinemi ve özellikle d-penisillamin ile tedavi edilen hastalarda gelişen primer biliyer siroz, kolesterol ve trigliserit yüksekliği gösteren tablolar ile ilişkisi de gösterilmiştir (111).

OLP hastalarında karaciğer hastalıklarının görülme sıklığını inceleyen bir çalışma; OLP ile primer biliyer siroz veya kronik aktif hepatit arasındaki kesin ilişkiyi kanıtlamada başarısızlığa uğramıştır. Yine de vaka-kontrollü retrospektif analizler, LP'de karaciğer hastalıklarının yüksek bir insidans gösterdiğini tespit etmiştir (179).

İnfeksiyöz orijin üzerinde duran araştırmacıların hedef noktasını çoğunlukla virüsler oluşturmuştur. OLP ile hepatit C enfeksiyonu arasındaki ilişkiye işaret eden birçok çalışma bulunmasına rağmen henüz aralarındaki biyolojik ilişki ve patojenik mekanizma tam olarak açıklanamamıştır (5, 139, 162). Literatürde çok az sayıda HIV enfeksiyonu ile ilişkili OLL'rin görüldüğü bildirilmiş ve bu lezyonların zidovudine veya ketaconazole kullanımına bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (128).

Grinspan ve arkadaşları vasküler hipertansiyon, diabetes mellitus ve OLP'nin birlikte görüldüğünü öne sürmüşler ve bu tabloya Grinspan Sendromu adını vermişlerdir (80). Ancak yapılan çalışmalar ile lezyonların, diabetli ve hipertansif hastalara verilen ilaçlara bağlı gelişen bir likenoid ilaç reaksiyonu olduğu, sendromun söz konusu olmadığı ortaya konulmuştur (118).

Genetik faktörler üzerinde duran araştırmacılar HLA-A3, A28 ve B7 gibi doku gruplarında artış bildirmişlerdir (179). Ak ve ark. 40 eroziv OLP vakasında yaptıkları araştırmada, HLA-A68'de belirgin artış tespit etmişlerdir (4).

Daha önceleri OLP'nin etyolojisinde çeşitli sistemik ilaçlar ile kimyasal ajanların önemli rol oynadığı öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda lezyonların hastalara verilen ilaçlara bağlı olarak görülen likenoid ilaç reaksiyonu olduğu ortaya konmuştur (118, 179). Ayrıca daha önceleri etyolojik faktör olarak bildiren dental materyallere karşı kontakt sensivite reaksiyonlarının (66, 179) ise OLP'den farklı bir durum olduğunu desteklemektedir (64, 201, 202, 209).

### **Klinik Özellikler**

OLP lezyonları büyük çoğunlukla asemptomatiktir. Semptomlar orta dereceli rahatsızlıktan şiddetli yanma ve ağrı arasında değişen bir aralıktadır. Klinik olarak retiküler, ülseratif (eroziv), atrofik (eritematöz), büllöz, papüler ve plak tip olarak sınıflandırılmaktadır. Klinikte en sık karşılaşılan formlar ise retiküler ve eroziv formlarıdır (179, 200).

**Tablo 2-2: Oral Liken Planusun Klinik Tipleri (200)**

| <b>OLP Lezyonlarının Klinik Tipi</b> | <b>Sıklık</b> |
|--------------------------------------|---------------|
| Retiküler                            | %92           |
| Atrofik (Eritematöz)                 | %44           |
| Plak                                 | %36           |
| Papüler                              | %11           |
| Ülseratif (Erozif)                   | %9            |
| Büllöz                               | %1            |

Hastalığın yaygınlığı değişkendir. Kimi hastalarda lokalize lezyonlar görülürken, kimilerinde ise lezyonlar çok sayıdadır ve birleşme eğilimi gösterir. Retiküler ve papüler lezyonlar genelde asemptomatik görülebilse de, dilin arka ve yan kısımları etkilendiğinde yanma ve tat almada bozukluk gibi semptomlar görülebilir. Buna karşılık, eroziv form ile atrofik ve büllöz lezyonlar oldukça yaygın ağrı ve yanma gibi şikayetlere neden olurlar (51, 55).

OLP lezyonları en sık bukkal ve vestibüler mukozada daha az olarak da dilin laterali ve dişetinde izlenmektedir. Bunun dışında dilin dorsumu, dudak mukozası ve alt dudak vermilyon sınırı sık tutulan alanlar arasındadır. Palatinal mukoza, ağız tabanı ve üst dudak ise nadiren tutulur. Karakteristik olarak lezyonlar genelde bilateral ve simetrik olarak yerleşim gösterirler ve bu özellik hastalığın ayırıcı tanısında önemli bir role sahiptir. İzole olarak gingiva, dudak veya dil tutulumu liken planusta nadir görülen bir durumdur (51).

Retiküler form, asemptomatiktir ve oral kavitede en çok posterior bukkal mukozada bilateral olarak izlenmektedir. Bunu sırasıyla, dilin laterali ve dorsal yüzeyi, gingiva, palatinal bölge izlemektedir. En karakteristik bulguları Wickham çizgileri adı verilen ağ gibi ince beyaz çizgilerdir. Bu çizgiler zaman içerisinde büyüme ve küçülme gösterebilen stabil olmayan yapılardır. Bazı bölgelerde bu form, dil dorsumunda papilla atrofisi sonucunda keratotik plak görünümü vermektedir. Retiküler lezyonlara ağız mukozasında genelde izole olarak rastlanılsa da, atrofik ve eroziv lezyonlara retiküler lezyonlar eşlik etmektedir (51, 179).

İleri yaş grubundaki hastalarda eroziv form OLP daha fazla görülmektedir. Lezyonlar en sık bukkal mukoza ve dil yüzeyine yerleşmektedir. Gingival bölgede yerleştiği zaman deskuamatif gingivitisi taklit edebilmektedir. Yetişkinlerde ağrı ve yanma şikayeti yapabilmekle beraber çocuklarda genellikle semptomsuz seyreder ve rutin dental muayene sırasında saptanır (51, 179).

Dental plak ve diş taşı oluşumu gingival liken planusla karışabildiği gibi, çoğu zaman eritematöz ve eroziv gingival lezyonlara da eşlik etmektedir. Gingival OLP tedavi edilmediğinde, ağrı ve kanama nedeniyle diş fırçalama sırasında problem yaşanmakta ve bunun sonucunda periodontal hastalığın ilerlemesi ile diş kayıpları görülmektedir (90).

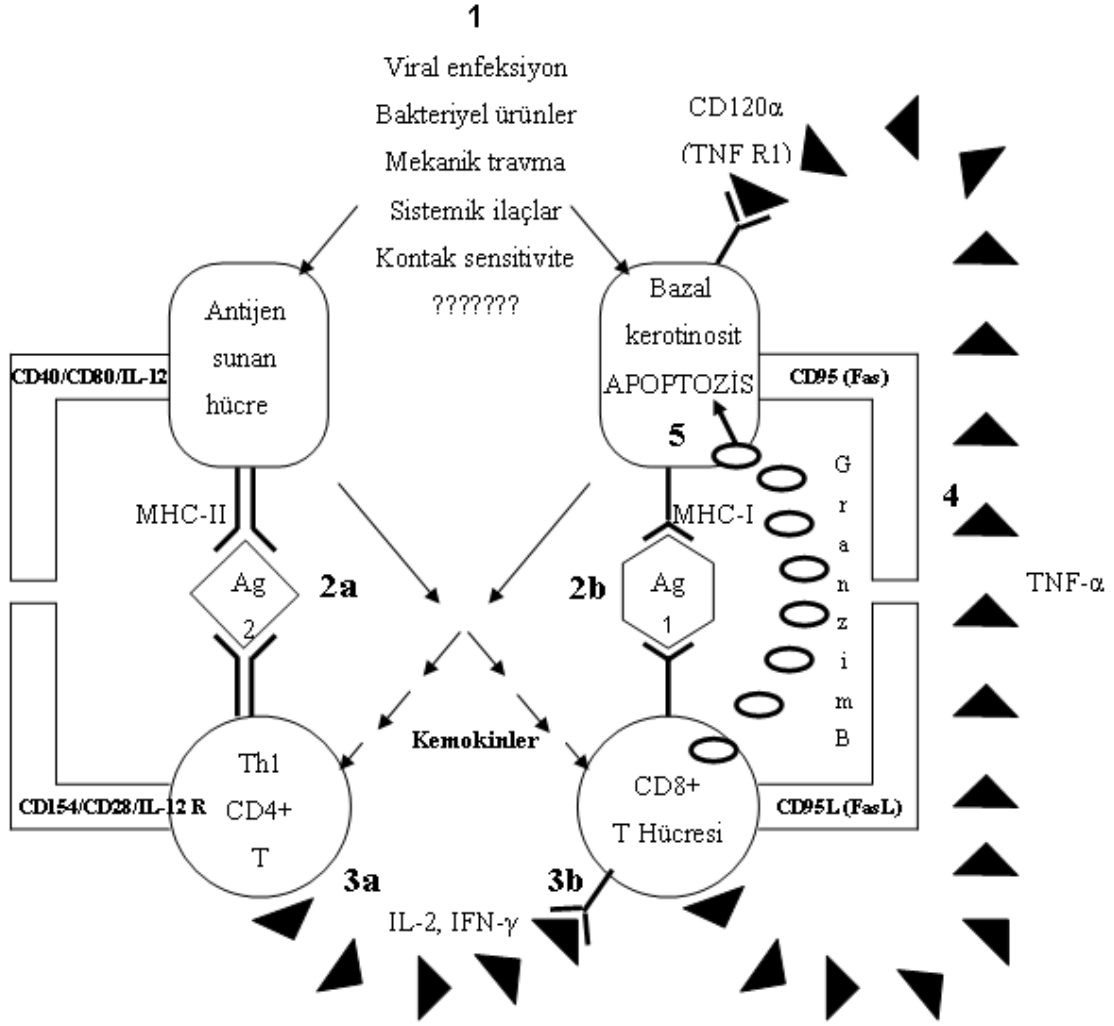
Plak formu, lökoplakiye çok benzeyen multifokal beyaz plaklar şeklindedir. Dilin dorsumu ve bukkal mukoza en çok etkilenen bölgelerdir. Papüler form, diffüz kırmızı veya eritroplakiye benzer görünümündedir. Büllöz form, en nadir görülen tipidir ve çapları birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişebilir (179).

## **İmmünpatogeneze**

Çalışmaların büyük çoğunluğu, OLP'nin patogeneğinde immün düzensizliğin rol oynadığını desteklemektedir. Sugerman ve ark. nın yaptıkları çalışmalar sonucunda; OLP'de periferal immün supresör fonksiyonun defektif olduğu, yardımcı ve supresör T hücreleri arasındaki oranın bozulduğu, lezyonel keratinositler tarafından sentezlenen ısı şok proteininin antijenik rol oynadığı, patogeneğinde önemli role sahip olduğu düşünülen Tümör Nekrozis Faktör (TNF)-alfa düzeyinde artış olduğu ve hücre bağımlı sitotoksitede rol alan anti-keratinosit otositotoksik T hücre klonlarının arttığı gösterilmiştir (195).

OLP'de keratinosit apoptozisini tetikleyen faktörler bilinmemektedir. Sitotoksik T hücreleri keratinosit apoptozisini uyarmaktadır. T hücrelerinin sentezlediği TNF-alfa keratinosit yüzeyinde bulunan TNF-alfa R1 reseptörüne bağlanırken; T hücre yüzeyinde bulunan CD95L (Fas ligand), keratinosit yüzeyindeki CD95 ile bağlanır. Uyarılan T hücreleri keratinosit bazal membranında por oluşumuna neden olan garanzim B adında bir madde sentezler. Bu madde keratinosit bazal membranında hasar oluşturarak hücrenin ölümüne neden olmaktadır (195).

Lodi ve ark., OLP'nin tartışmalı yönleri üzerine yapılan konsensusun sonuçlarını yayınlamışlar ve OLP'nin immünpatogenezi için aşağıdaki şekilde belirtilen hipotezi öne sürmüşlerdir (Şekil 2-1) (128).



**Şekil 2-1: OLP'nin İmmünpatogenez Hipotezi (128)**

Antijen sunan hücreler (APCs) ve bazal keratinositler; viral enfeksiyonlar, bakteriyel ürünler, mekanik travma, sistemik ilaçlar, kontakt sensitivite veya belirlenemeyen bir etken tarafından aktive edilirler (1). Aktive edilmiş APCs ve keratinositler gelişmekte olan OLP lezyonuna lenfositlerin ilerlemesini sağlayan kemokinleri salgılar. Aktive edilmiş APCs, MHC sınıf II ile ilişkili antijeni CD4+ T hücrelerine sunar (2a). Aktive edilmiş bazal keratinositler MHC sınıf I ile ilişkili antijeni CD8+ T hücrelerine sunar (2b). MHC Sınıf II APCs tarafından CD40 ve CD80'nin birlikte ekspresyonu ve IL-12 sekresyonu bir T yardımcı-1 (Th1) CD4+ T-hücre cevabının gelişmesine yardımcı olur. Th1 CD4+ yardımcı T hücreler IL-2 ve IFN-gama sekresyonu yaparlar (3a) ve bunlar CD8+ T hücre üzerindeki kendi reseptörlerine bağlanırlar (3b). Aktive edilmiş antijene özgü CD8+ sitotoksik T hücreleri, bazal keratinosit apoptozisini harekete geçiren (5) Fas L veya salgı granzim B veya TNF-alfa (4) salgılarlar.

## Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından OLP'nin teşhisi için bildirilen histopatolojik kriterler: keratoz/hiperkeratoz, atrofi ile birlikte değişken oranda epitelyal kalınlaşma, testere dişi görünümünde rete pegler, Civatte veya Colloid cisimciklerinin görülmesi, bazal hücre tabakasında likefaksiyon dejeneransı, bazal membranda ince band şeklinde eosinofilik materyal ve süperfisyal lamina propriada lenfositten baskın iyi sınırlı sellüler infiltrasyondur (220). Ancak bu kriterlerin geçerliliği onaylanmamıştır ve tüm bu bulgular sadece OLP'ye özgü olmayıp oral mukozanın tüm likenoid reaksiyonlarında görülebilmektedir (64, 202).

OLP'yi diğer OLL'lerden ayıracak klinik teşhis kriterlerinin bulunmaması klinik-patolojik korelasyonun bulunmayışının bir kısmından sorumlu olduğunu düşündürmektedir (210). Bu korelasyonun bulunmaması klinik veya histopatolojik teşhise tek başına güvenilmemesini gerektirmektedir. Van der Meij ve Van der Waal DSÖ'nün OLP tanımına dayanarak OLP ve OLL'nin teşhis kriterlerini revize etmişlerdir (210). Bu kriterler Tablo 2-3'te görülmektedir.

OLP'de infiltrat daha baskın olarak T lenfositlerden oluşmakta, ancak değişen oranlarda B lenfositler, doğal katil hücreler, makrofaj ve mast hücreleri izlenmektedir, ancak plazma hücreleri, eozinofil ve nötrofilleri içermemektedir (202, 213). Mast hücre yoğunluğunun da oldukça arttığı dikkati çeken bir özelliktir. Bu durumun mast hücrelerinin inflamatuvar lezyonlardaki rollerinden kaynaklandığı belirtilmektedir (212). Buna ek olarak band benzeri ve epitelyum ile yakından ilişkili derin ve perivasküler infiltrat görülmez. Bu durum değerlendirildiğinde kandidal süper-infeksiyonunun ve ülserasyonun varlığı histolojik görünümü karmaşık hale getirebilir (202).

Direkt immunflorasan çalışmalarında nonspesifik olarak bazal membranda fibrin, C3 depolanması ve çoğunluğu Colloid cisimciklere bağlı olmak üzere yama tarzında Ig depolanması gösterilmiştir (3).

Raghu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, OLP ve OLR lezyonlarının birbirinden ayrılmasında direkt immunflorasan tekniğinin uygulanabilirliği araştırılmış, her iki grupta da bazal membranda florosanın birikimi tespit edilmiş ancak OLP lezyonlarında OLR lezyonlarına göre daha yoğun olduğu belirtilmiştir (157). Ancak bu çalışma 15 OLP ve 10 OLR lezyonu üzerinde yapılmış olduğundan hassasiyeti düşük bir çalışmadır.

Watanabe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, likenoid ilaç reaksiyonları ile OLP lezyonlarının immünflorasan incelemesinde iki grup arasında immünflorasan boyama patterninde temel farklılıkların olmadığı gösterilmiştir (216).

**Tablo 2-3: OLP ve OLL İçin Önerilen Teşhis Kriterleri (210)**

| <b>Klinik Kriterler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateral, çok veya az simetrik lezyonların varlığı</li> <li>• Gri-beyaz çizgilenmelerin varlığı (retiküler pattern)</li> <li>• Eroziv, atrofik, büllöz veya plak tip lezyonlar sadece oral mukozanın herhangi bir yerinde retiküler lezyonlar bulunduğunda alt tip olarak kabul edilecektir</li> <li>• OLP'ye benzeyen ancak bu kriterlerle uymayan tüm lezyonlar için "klinik olarak uyumlu" terimi kullanılacaktır</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Histopatolojik Kriterler</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çoğunlukla lenfositlerden oluşan, bağ dokusunun süperfisyal bölümünde band şeklinde sellüler infiltrasyon</li> <li>• Bazal hücre tabakasında likefaksiyon dejeneransı</li> <li>• Epitelyal displazinin bulunmaması</li> <li>• Histopatolojik kriterleri daha az belirgin olan lezyonlar için "histopatolojik olarak uyumlu" terimi kullanılacaktır</li> </ul>                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>OLP VE OLL için Final Teşhis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Final teşhisi yapabilmek için hem klinik hem de histopatolojik kriterler dahil edilmelidir                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>OLP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | OLP'nin teşhisi hem klinik hem de histopatolojik kriterleri tamamını yerine getirmelidir                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>OLL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | OLL terimi aşağıda sıralanan durumlar için kullanılacaktır: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Klinik olarak tipik OLP ancak histopatolojik olarak sadece OLP ile uyumlu</li> <li>2. Histopatolojik olarak tipik OLP ancak klinik olarak sadece OLP iyi uyumlu</li> <li>3. Klinik olarak OLP ile uyumlu ve histopatolojik olarak OLP ile uyumlu</li> </ol> |

### **Ayırıcı Tanı**

Retiküler OLP lezyonlarının ayırıcı tanısı Linea alba, Coğrafik dil ve Kandidiazis ile yapılmalıdır. Eroziv ve büllöz lezyonların ayırıcı tanısında ise travmatik ülser, kimyasal yanık, pemfigoid, likenoid ilaç erüpsiyonları, lupus eritematozus, eritema multiforme düşünülmelidir. Papüler OLP lezyonlarında lökoplaki ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (204).

OLP'yi klinik ve histolojik olarak likenoid ilaç reaksiyonlarından ayırt etmek son derece güçtür. Pek çok ilaçla ağız mukozasında likenoid reaksiyonlar görülebilir. Bunlar arasında allopurinol, anjiotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörleri, siyanamid, altın tuzları, ketokonazol, metildopa, nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar, penisilamin ve sülfonilüre grubu hipoglisemikler sayılabilir (1, 204).

OLR'lerin büyük çoğunluğunu dental materyallere karşı gelişen kontakt hipersensivite oluşturmaktadır. Amalgam ile ilişkili OLR'nin histopatolojik incelemesinde oral liken planusta olduğu gibi lamina propriada bant tarzı lenfosit infiltrasyonu ve bazal membranda destrüksiyon görülür. Amalgam dolgu maddesinin çıkarılması ile lezyonlarda gerileme saptanmaktadır. Bu nedenle OLP tanısı koyulmadan dental materyaller ile ilişkili likenoid reaksiyonlar ekarte edilmelidir (98, 100).

### **Neoplazi Gelişimi**

OLP'nin malign transformasyonu ile ilgili farklı görüşler bulunmaktadır. OLP'de skuamöz hücreli karsinom gelişme riskini %0.5-%2.5 olarak bildiren Holmstrup ve ark.larına (91) karşın Eisenberg ve ark.ları (56) ise OLP'nin malignite gelişiminde predispozisyon teşkil etmediğini bildirmişlerdir. Silverman ve ark.ları (186) 1985'te 570 OLP hastasının ortalama 5.6 yıllık izleme döneminde %1.2 oranında malign transformasyon saptarlarken; 1991'de ise 214 hastada ortalama 7.5 yıllık izlemde bu oranı %2.3 olarak tespit etmişlerdir (185). Diğer bazı çalışmalarda bildirilen malign transformasyon insidansı %0.4 ile 5.6 arasında değişmektedir (91). Oral kanserler için sigara veya alkol kullanımı gibi bilinen risk faktörleri OLP'li hastalarda genel popülasyondan farklı değildir (55, 152).

OLP'nin malign transformasyonu en sık eroziv tipte olmak üzere atrofik tipte de gözlenebilmektedir (185, 186). Epitelyal displazi kanser tanısında önemli bir kriterdir.

Hafif derecedeki epitel displazi prekanseröz aktiviteyi gösteremeyebilir fakat orta ve şiddetli derecelerdeki epitelyal displazi daha sonradan olabilecek kanser gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmelidir. OLP'li hastaların dikkatli takibi kanser tanısının erken dönemde konmasını sağlayarak hayatta kalım süresinin artmasını katkıda bulunmaktadır (31, 55).

Hastalığın malign transformasyonu için 2 yıldan 12 yıla kadar bir süreye gereksinim duyulduğu bildirilmiştir. OLP lezyonlarından malignite gelişiminde lezyonun kronik karakterli olması, tütün kullanımı ve oral kandidiazis infeksiyonunun olması önem taşımaktadır (152).

Bununla birlikte sıklıkla OLP olarak tanı alan lezyonların bir kısmının, bazıları tarafından farklı ve bağımsız bir antite olarak kabul edilen ve prekanseröz olan, likenoid displazi olduğu iddia edilmektedir. DSÖ oral liken planusta epitelyal displazinin görülebileceğini belirtmiş ancak displazinin tipi veya derecesi gibi detayları bildirmemiştir. Diğer yazarlar ise displazinin liken planus teşhisini çürüttüğü hakkında tartışmaktadırlar (209). Moleküler biyolojik tetkikler OLP'nin kendisinin prekanseröz olmadığı, malign transformasyonun lezyonda eş zamanlı olarak gelişen displazi ile ilişkili olduğu izlenimini vermektedir (229).

### **Tedavi**

OLP'nin en sık görülen tipi olan retiküler formu genelde asemptomatik iken eroziv ve eritematöz tip ile dilin yan ve arka kısımlarını etkileyen retiküler tip klinik olarak hastada ağrı, yanma, tat almada bozukluk ve yemek yemede zorluk gibi subjektif şikayetlere neden olmaktadır (129, 181). OLP kronik seyirli bir hastalık olduğundan semptomatik lezyonları bulunan hastaların tedavi edilmesi gereklidir. Tedavi, küratif olmaktan çok semptomatik rahatlatmaya yöneliktir. Tedavi amacıyla kullanılan çok sayıda tedavi yönteminden hiçbiri tamamen iyileşmeyi sağlayamamaktadır (129, 186).

OLP hastalarında iyi bir oral hijyen, iyileşmenin sağlanması için gereklidir. Dişler üzerinde mikrobiyal dental plak ve diş taşı birikimi eritematöz ve erosiv gingival OLP lezyonlarının artmasına neden olmaktadır. Dental işlemler sırasında meydana gelen mekanik travma, keskin tüberküllerin friksiyonu, kötü yapılmış dental restorasyonlar ve uyumsuz protezler OLP lezyonlarının semptomlarını artırmaktadır (90, 129, 181).

## **Kortikosteroidler**

### **Sistemik Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroidlerin kullanımı OLP'li hastaları için etkin bir tedavi modeli olmakla birlikte, literatürde randomize klinik çalışmaların bulunmaması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Sistemik prednisone OLP'de ülserasyonların kontrol altına alınması için kullanılmaktadır, ancak topikal triamcinolone acetone'in tek başına kullanılmasından daha iyi sonuçlar vermemektedir. Buna ek olarak topikal kortikosteroidlerin etkilerinin, sistemik kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında daha etkili veya aynı olarak bulunmuştur. Sistemik kortikosteroidler, topikal kortikosteroidlere cevap vermeyen veya deri tutulumu da olan OLP hastalarında yüksek dozlarda (1.5-2mg/kg/gün) başlanır ve klinik cevaba göre 2-3 haftada bir doz azaltılarak kesilir. Ancak kısa kullanım periyotlarında bile sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri görülebilmektedir (129, 181).

### **Topikal Kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler OLP'nin tedavisinde ağrı ve inflamasyonun azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Topikal steroidler orabase, pastil, oral süspansiyon veya inhaler olarak kullanılabilirler. Topikal triamsinolon acetone, betametazon valerate ve flusinolon asetonid, klobetazol-17 propiyonatın yapılan bazı çalışmalarda tedavide etkin olduğu gösterilmiştir (55, 181). Disodyum betamethasone fosfat veya clobetasol propionate ağız gargarası formunda yaygın OLP lezyonlarında kullanımında sistemik emilime bağlı olarak adrenal bezde supresyona neden olmaktadır (129).

Topikal steroidlerle tedavide hızlı klinik cevap sağlamak için güçlü steroidlerle tedaviye başlanmalıdır. Erozyonlarda azalma ve klinik şikayetlerde gerileme görüldüğünde en kısa zamanda zayıf steroide geçilmelidir. Hastalık kontrol altına alındığında ise ilaç kullanımı tamamen kesilmelidir (55).

Topikal steroidlerle uzun süreli tedavide en sık görülen yan etki oral kandidiazistir. Bu nedenle uzun süreli tedavi uygulanacaksa profilaktik olarak tedaviye antifungal bir ajan eklenmelidir (181, 186).

### **İntralezyonel Kortikosteroidler**

Topikal tedavilere dirençli lokalize ülseratif lezyonlarda intralezyonel enjeksiyonlar (10-20 mg/ml) tedavide yarar sağlamaktadır. Hydrocortisone,

dexamethasone, triamcinolone acetonoide ve methylprednisolone'un intralezyonel enjeksiyonları OLP'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak enjeksiyonlar ağrılıdır, etkileri değişkendir ve mukozal atrofi gibi lokal yan etkileri bulunmaktadır (55, 129, 181).

### **Antifungal Ajanlar**

*Candida albicans* OLP lezyonlarının yaklaşık %37'sinde izole edilmektedir. OLP lezyonlarının semptomları kandidal infeksiyonlar ile artmaktadır, buna ek olarak kandida infeksiyonu bulunan eroziv lezyonların antifungal tedavisi sonrası lezyonlar değişerek retiküler forma dönüşebilmektedir. Teorik olarak OLP'nin bazı vakalarında antifungal tedavinin uygulanması *Candida Albicans*'ın karsinojenik N-nitrosobenzylmethyamine üretme potansiyelini düşürmektedir. Amfoterisin B ve Nistatin gibi antifungal ajanların kullanımının semptomların azalması ile birlikte klinik iyileşmeye neden olduğu bildirilmektedir (129).

### **Retinoidler**

Retinoidlerin sistemik ve topikal formu OLP'nin tedavisinde kullanılmaktadır. Topikal %1 A vitaminin kullanımı OLP'nin beyaz lezyonlarının hızlıca kaybolmasını sağlarken, ilaç kullanımının 2-5 hafta süre ile ara verilmesi sonrası vakaların tümünde relaps görülmektedir (129). 0.1'lik retinoid asidin plak tip OLP'de etkinliğini araştıran randomize çift-kör bir çalışmada, tedaviden 4 ay sonra 10 hastanın 9'unda, kontrol grubunda ise 10 hastanın 4'ünde lezyonlarda gerileme saptanmıştır (181). %1 isotretinoin jel ve tretinoin merhem kullanımı OLP hastalarında belirgin bir iyileşme sağlamaktadır. Buna ek olarak topikal tretinoin tedavisi sonrası yapılan histolojik incelemeler keratinizasyonun azaldığını ve hatta kaybolduğunu göstermektedir (129). Ancak özellikle eroziv tip lezyonlarda irritasyon, yanma gibi yan etkilere sık rastlanmıştır ve tedavi sonrası sık relaps gözlenmiştir (181).

Bir retinoid türevi etretinate sistemik olarak OLP vakalarında kullanılmaktadır. Eroziv OLP'de etretinate (25-75mg/gün, 8 hafta için) kullanımı sadece çok hafif bir iyileşme sağlarken, şelitis, generalize pruritis, saç kaybı ve müköz membranların kuruluğu gibi yan etkilere neden olmaktadır (129).

Genel olarak topikal retinoidler hastalığın şiddetini azaltmakla birlikte, ülseratif lezyonlar tedaviye çok yavaş yanıt verirler ve tedavi bitiminde relaps sıktır.

Retinoidlerin OLP’de etkili olduklarına dair veriler olmakla birlikte kontrollü yeni çalışmalar gereklidir (129, 181).

### **Takrolimus**

Takrolimus, T-hücre aktivasyonunu siklosporinden 10-100 kat daha düşük konsantrasyonlarda inhibe eden immünosupresif bir ajandır. Topikal olarak kullanıldığında semptomları kontrol altına almaktadır, ancak yanma hissi, kaşıntı ve eritem gibi lokal rahatsızlıklar en sık görülen yan etkileridir. Bazı OLP hastalarında ilaç kesildikten çok kısa süre sonra akut ataklar görülebilmektedir (129, 182).

### **Fototerapi**

PUVA, konvansiyonel tedaviye cevap vermeyen OLP lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. PUVA tedavisi sonrası baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı ve parestezi gibi yan etkiler fototoksik hasara bağlı olarak görülebilmektedir. Buna ek olarak PUVA tedavisinin onkojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PUVA’nın OLP tedavisinde kullanılabilmesi için yeni çalışmalar gereklidir (129, 181).

### **İmmünsüpresif Tedavi**

Sistemik immünsüpresif (azathioprine, cyclosporine, v.b.) ajanlar şiddetli hastalıkta topikal veya sistemik diğer tedavi ajanları ile kombine olarak kullanılabilirler. Kombinasyon tedavisi ile klinik iyileşme için gereken total doz azalmış ve böylece uzun süreli tedavide oluşan yan etkiler de önlenmiş olmaktadır (55).

Azathioprine, kortikosteroid kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda tercih edilen sistemik immünsüpresif bir ajandır. Tedaviye 50mg/gün dozunda başlanır ve laboratuvar bulgulara anormallik saptanmaz ise doz artırılarak 100-150 mg/gün dozunda tedaviye devam edilir. Tedaviye yanıt yavaş gelişir ve maksimum cevap için ortalama 3-6 ay beklenmesi gereklidir (55, 204).

Diğer tedavilere dirençli OLP vakalarında kullanılan diğer bir ajan ise siklosporindir. Siklosporin, bazı sitokin genlerinin transkripsiyonlarını inhibe eden ve T-hücre sitokin üretimini suprese eden bir polipeptittir. Bazı araştırmalar siklosporinin topikal olarak uygulanmasını önerirken, diğerleri bunun OLP tedavisinde çok az bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Topikal uygulama, siklosporinin oral solüsyonu ile gargara veya ilacın lezyonlu bölgeye sürülmesi şeklinde olabilmektedir. Ancak birçok çalışmada topikal siklosporinin tadını kötü olması, başlangıç uygulamasında yanma

hissine neden olması ve yüksek maliyeti dezavantajları olarak sıralanmaktadır. Siklosporinin OLP hastalarında sistemik absorpsiyonu azdır ve çalışmaların büyük çoğunluğunda siklosporin periferik kanda tespit edilememiştir. Ancak sistemik siklosporin kullanımının hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır (55, 129).

### **Cerrahi eksizyon**

Cerrahi eksizyon, kriyoterapi, CO2 lazer ve Nd:YAG lazer OLP tedavisinde kullanılabilen tedavi yöntemleridir. Tekrarlayabilen inflamatuvar bir durum söz konusu olduğundan eroziv ve atrofik tiplerde cerrahi eksizyon primer tedavi yöntemi olmamalıdır. Plak şeklindeki lezyonlarda etkilenen yüzey epiteli kolayca çıkarılabildiği için cerrahi tedavi daha uygundur (181).

### **2.1.2. LİKENOİD İLAÇ REAKSİYONLARI**

Likenoid ilaç reaksiyonları (LİR) klinik ve histopatolojik olarak liken planusa benzer özellikler gösteren, ilaç kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan ve ilacın kesilmesiyle iyileşen lezyonlardır. Reaksiyon tedavinin herhangi bir döneminde başlayabilir (79).

### **Epidemiyoloji**

İlaçların sebep olduğu birçok dermatoza oranla LİR çok nadir görülür, fakat çok sayıda ilaç bu tabloyu tetikleyebilir (205). Pek çok ilaç için az sayıda hastadan oluşan grupları ya da izole olgu raporları bildirilmiştir. İlaçların nadir görülen yan etkilerini değerlendirebilmek için binlerce hasta uzun yıllar boyunca gözlenmelidir (79).

### **Etyoloji**

1920'li yılların sonundan itibaren LİR'i ilaçların başlattığı bilinmektedir. Lortab ve Jacob, 1929 yılında sifiliz tedavisi seyrinde ortaya çıkan döküntünün kullanılan arsenik ile ilgili olduğunu bildirmişlerdir (9). İlaçlar ile LP arasındaki ilişki 2. Dünya savaşında kullanılan antimalaryal ilaçlara (quinacrine hydrochloride) karşı çok sayıda askerde döküntü ortaya çıkmasıyla daha açık hale gelmiştir (58). Literatürde asetil salisilik asit (aspirin) gibi yaygın kullanılan ilaçlardan, lösemi tedavisinde yeni kullanım alanı bulan imatinib ve impotens tedavisinde kullanılan sildenafil gibi yeni ilaçlara kadar LİR'e sebep olabilen pek çok ilaçtan bahsedilmektedir (77, 126, 165). Günümüzde LİR'e sebep olan ilaç sayısı oldukça artmıştır ve her geçen gün listeye

yenileri eklenmektedir. Örneğin antihistaminikler, proton pompa inhibitörleri, antiplatelet ajanlar, hepatit B aşısı, hepatit B tedavisinde kullanılan ursedeoksikolik asit son dönemde bildirilen ajanlardır (22, 29, 40, 46, 47).

Yapılan çalışmalarda hastaların çoğunda yama testi ile maddeye karşı duyarlılık tespit edilmiştir. Bu sonuç LİR'in allerjik etyolojiye dayandığını düşündürmektedir. Fakat altına bağlı gelişen olgularda altın sodyum tiyomalat ile yapılan yama testi negatif bulunmuş ve bu hastalara altının tekrar verilmesiyle hastalık tekrarlamamıştır. Sonuçta LİR'i tam olarak allerjik hastalık olarak nitelendirilmesi zordur (58, 199).

### Klinik Özellikler

LP ile LİR arasında çok az klinik farklılık bulunmaktadır. Bazı çalışmacılar idiyopatik LP ile LİR'in iki farklı antite olmadığını, bazı ilaçların altında yatan LP'yi su yüzüne çıkardıklarını savunmaktadırlar (84).

**Tablo 2-4: LP ve LİR arasındaki klinik farklılıklar (79)**

| Özellikler                 | LP                       | LİR                 |
|----------------------------|--------------------------|---------------------|
| Lezyonlar                  | Küçük                    | Büyük ve skuamlı    |
| Wickham çizgileri          | Genellikle var           | Genellikle yok      |
| Rezidüel hiperpigmentasyon | Bazen                    | Sık                 |
| Alopesi                    | Nadir                    | Sık                 |
| Tutulum alanları           | Fleksural, ekstremiteler | Güneş gören alanlar |
| Mukoza tutulumu            | Çok sık                  | Daha seyrek         |

LİR yerleşim ve morfoloji olarak tamamen klasik liken planusa benzeyebilir ve büllöz, eroziv, hipertrofik ve eritematöz tipleri görülebilir (79, 205). LİR'in idiyopatik LP'ye göre daha psoriaziform ve büyük olduğu bilinmektedir. LİR'de Wickham çizgileri çoğunlukla görülmez ve hiperpigmentasyon bırakma eğilimi daha fazladır. Lezyonlar daha çok güneş gören bölgelerde simetrik dağılım göstermektedir. LİR'de

foliküler tutulumla bağılı alopesi ve ter bezi kanallarının tutulumuna bağılı ter iletiminde azalma izlenebilmektedir. İdiyopatik LP'de müköz membran tutulumu %70 oranında izlenirken LİR'de bu oran daha düşük olduğu belirtilmektedir (11). Oral mukoza tutulumu ise özellikle belli ajanlarla gelişmektedir (1, 84).

LİR'de ilaç alımından erüpsiyonun ortaya çıkışına kadar geçen latent periyodun diğ er tip ilaç erüpsiyonlarıyla karşılaştırıldığında daha uzun sürdüğü görülmektedir. Latent periyodun uzunluğunun ilacın cinsine, dozajına, hastanın kullandığı diğ er ilaçlara ve hastanın reaksiyonuna bağılı olduğu vurgulanmaktadır. LİR'e neden olan ilacın kesiminden sonra lezyonların kaybolması için gerekli süre genellikle birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir. Pek çok ilaç için döküntünün yaygınlığı ve şiddeti iyileşme süresini de etkilemektedir. İlaça devam edildiği halde likenoid lezyonların kendiliğinden kaybolduğu da belirtilmektedir (11, 84). Örneğin miyeloproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılan hidroksiüre ile gelişen LİR, ortalama 5 yıllık kullanım sonrasında ortaya çıkmaktadır. Döküntünün kaybolma süresi değişkenlik göstermekle beraber, genelde 3-4 ay sürmektedir. Örneğin altın tuzlarının kullanımına bağılı olarak gelişen LİR'in kaybolması 2 yıl kadar sürebilir (59).

**Tablo 2-5: LİR'i başlatan ajanlar (179)**

| LİR'i Başlatan Ajanlar |                 |                             |                  |
|------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------|
| • Amifenazol           | • Frosemid      | • Non-steroid ajanlar       | antiinflamatuvar |
| • Arsenik / Bizmut     | • Altın tuzları | • Oksprenolol               |                  |
| • Kaptopril            | • Labetalol     | • Para-amino salisilik asit |                  |
| • Karbamezepin         | • Levamisol     | • Penisilamin               |                  |
| • Klorpropamide        | • Mepakrin      | • Fenotiyazin               |                  |
| • Dapsone              | • Metildopa     | • Praktolol                 |                  |
| • Quinacrine           | • Tetrasiklin   | • Propranalol               |                  |
| • Sprinolakton         | • Tiyazid       | • Tolbutamid                |                  |

Oral veya mükokütanöz likenoid lezyonları olan bir hastanın değerlendirilmesinde ilaç anamnezi önemli bir kriterdir. Klinik olarak ilaca bağlı likenoid reaksiyonları OLP lezyonlarından ayırt etmek oldukça güçtür. Oral LİR’de en sık görülen duyarlandırııcı metal altındır. Altının sistemik kullanımı da LİR’e sebep olmaktadır. Özellikle romatolojide kullanım alanı bulan altın tuzlarına karşı en sık görülen deri bulgusu dermatit ve vaskülit benzeri döküntülerdir. Lezyonların bir kısmında Wickham çizgileri görülebilir. Saç tutulumu belirgin olabilir ve alopesiye ilerleyebilir. Altın içeren likör içilmesi sonucu LİR geliştiği de bildirilmiştir (166). ACE inhibitörlerinden LİR’e en sık yol açan ajan kaptoprildir. Kaşıntılı makülopapüler döküntü ve yaygın, şiddetli oral mukoza lezyonları görülebilir. Antimalaryal ilaçlardan kinin LİR’e sebep olan bir ilaçtır. Kinakrine bağlı gelişen LİR’de genital bölge lezyonları, hastaların üçte birinde oral mukoza ve bazen saçlı deri tutulumu bildirilmiştir. Klorokine bağlı deride LİR’de deride ve dilde LİR görülmüştür. Kinalon grubu antibiyotiklerden sparfloksasin kinin ve kinidin ile kimyasal yapı olarak ortak yönler içermektedir. Beta blokerlerden özellikle praktolol pek çok deri bulgusu ile beraber LİR’e sebep olmaktadır. İki hastada peniste, bir hastada tüm vücutta diğer bir olguda ise oral mukozada tutulum saptanmıştır (58). NSAID grubu ilaçlar daha çok oral belirtilere sebep olurlar (85). Lityum, oral ve genital ülseratif lezyonlara yol açmaktadır (194). Metildopaya bağlı gelişen LİR’de ise klinik belirtiler çok çeşitlidir. Dilde ve oral mukozada ülserasyon, kollarda psoriasis benzeri kabuklanma ve saçlı deride seboreik dermatit benzeri döküntüler görülmüştür (58).

**Tablo 2-6: Oral mukozada LİR'e neden olan ajanlar (159)**

| İlaç Grubu                           | Örnekler                                                                                                       |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antihipertansifler                   | ACE inhibitörleri, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, metildopa, tiazide diüretikler, loop diüretikler |
| Oral hipoglisemikler                 | Tolbutamide, chlorpropamide                                                                                    |
| Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar | Ibuprofen, naproksen, fenilbutazon                                                                             |
| İkinci kuşak anti-artritikler        | Altın, penisilamin                                                                                             |
| Xanthine oxidase inhibitörleri       | Alloprurinol                                                                                                   |
| Psikoaktif ilaçlar                   | Lorazepam, trisiklik antidepresanlar, lityum, carbamazepine, fenotiazin                                        |
| Antiparazitik ajanlar                | Antimalaryal ilaçlar (chloroquine, pyrimethamine, levamisole)                                                  |
| Antimikrobiyal ajanlar               | Tetrasiklin, ketokonazol, dapson, streptomisin, mepakrin                                                       |
| Diğer ilaçlar                        | Iodides, quinidine                                                                                             |

### Patogenezi

İlaçların LİR'i nasıl başlattığı bilinmemekle beraber, penisilaminin yüzey antijenlerini değiştirdiği ve kaptoprilin kimyasal yapısındaki sülfidril grubun enzim sistemini değiştirdiği bilinmektedir. Bu değişimler sonucu ortaya çıkan yeni antijenlere karşı gelişen immün yanıt döküntüyü başlatmaktadır (58).

LP ile diyabet ve hipertansiyon gibi hastalıklar arasında bildirilen sözde ilişkinin, aslında bu hastalıklarda kullanılan ilaçlara bağlı olduğu düşünülmektedir (58).

### Histopatoloji

LİR ve LP'nin histopatolojik bulguları birbirine çok benzemektedir. LP ve LİR'de en erken gözlenen değişiklik bazal tabakada henüz değişiklik yokken, epidermiste Langerhans hücrelerinin artışıdır. Bazal hücre hasarı sekonder olarak gelişmektedir. İlk çıkan maküllerde lenfosit, histiosit ve mast hücrelerinden oluşan yüzeysel ve derin perivasküler infiltrasyon dikkati çeker. Lezyon olgunlaştıkça

lenfositlerle ilişkili olarak bazal keratinositlerde vakuoler değişiklikler, hafif spongiyoz ve dermoepidermal bileşkenin sınırlarını bozan keratinosit nekrozu görülür. İyileşen lezyonlarda infiltrasyon epidermisten kaba kollajen demetleriyle ayrılır. Papiller dermisin fibrozu ve rete kaybı atrofiyle sonuçlanır (58).

LİR ve LP'de görülen ortak temel histolojik bulgular şunlardır (58):

- Hiperortokeratoz veya hiperparakeratoz
- Akantoz
- Hipergranüloz
- Bazal tabakada vakuoler değişiklikler
- Retelerde testere dişi görünümü
- Üst dermiste T lenfositlerden oluşan bant şeklinde infiltrasyon
- Bazen Colloid cisim veya Civatte cisimciği olarak bilinen hiyalinize keratinositler

LP'de rastlanmayan ancak LİR'de %50 oranında izlenen histopatolojik farklılıklar şunlardır (84):

- Fokal parakeratoz
- Granüler tabakanın fokal ayrılması
- Epidermiste atrofi
- Lenfositlerin üst epidermal tabakalara ekzositozu ve derin damarlar çevresine infiltrasyonu

Histopatolojik olarak LİR'de, LP'deki klasik bant tarzı lenfosit infiltrasyonundan çok perivasküler veya diffüz lenfosit infiltrasyonu görülür ve bu infiltrasyon derin bağ dokusuna kadar uzanabilir. İmmünohistokimyasal inceleme ile dermal infiltrattaki hücrelerin çoğunun T lenfositler ve az miktarda makrofajlardan oluştuğu, çok az B lenfosit bulunduğuna görülür (39). İnfiltrasyonda aynı zamanda eozinofiller, plazma hücreleri ve nötrofiller de görülebilir. 1990'da Firth ve Reade'in yayınladıkları LP kliniğine sahip 89 hasta ile yapılan çalışmada, eozinofil varlığının LİR'i idiyopatik LP'den ayırmada güvenli bir kriter olmayacağı gösterilmiştir (67).

İmmünfloresan tetkikinde LİR ile idiyopatik LP arasında fark izlenmemektedir. Direkt immünfloresan bulgular: dermoepidermal bileşkede alacalı fibrin depozisyonu ve Colloid cisimciklerde başlıca IgM, daha az olarak IgG, IgA ve C3 varlığıdır (75). İmmünofloresan yöntem ile tutulum orta dermise kadar ilerleyebilir ve küme oluşumu hastalığın sistemik lupus eritematozusdan ayrımında önemlidir (39).

### **Tanı**

Likenoid bir döküntünün, ilaca bağlı geliştiğini doğrulamak oldukça zordur. Çünkü ilaca bağlı gelişen likenoid döküntünü ile klasik LP ‘nin klinik ve histopatolojik olarak ayırımı çoğu zaman mümkün değildir. Bu iki tablo ancak döküntüler ile ilaç kullanımı arasında zaman ilişkisi ve ilacın kesilmesiyle gerileyen belirtilerin ilaç yeniden kullanıldığında nüks etmesiyle birbirinden ayrılabilir. Bazı yazarlar şüpheli ilaç ile yama testi yapmayı önermektedir. Pozitif test sonucu, tanıyı desteklemekle beraber, negatif sonuç LİR’i ekarte etmek için yeterli değildir. Çünkü LİR’e sebep olan ilacın kendisi değil vücutta ortaya çıkan metaboliti hastalığın etkeni olabilir (79).

İlaç reaksiyonlarının tanısında in vitro testler, deri testlerinin yüksek risk taşımaları nedeniyle geliştirilmişlerdir. Kan ve dokuda ilaç düzeylerinin saptanması şeklinde yapılan kantitatif toksikolojik çalışmalar, aşırı dozu saptar, aşırı duyarlılığın gösterilmesine yardımcı olmaz. Bazı durumlarda karaciğer fonksiyon testleri ve hematolojik değerlendirme gerekebilir. Hematolojik değerlendirme için sedimentasyon, hemoglobin, hematokrit, lökosit sayımı tetkikleri yapılmalıdır. Şiddetli ilaç erüpsiyonlarında sıklıkla sedimentasyon hızı (ESH) artmaktadır. ESH akut faz cevabını değerlendirmede en yaygın olarak kullanılan testtir (205).

### **Tedavi**

LİR ilacın keasilmesinden birkaç hafta ile birkaç ay sonra kendiliğinden düzelmektedir. Dirençli olgularda yerel veya sistemik steroidler, A vitamini analogları ve UV tedavileri uygulanabilir. Griseofulvin ve levamizolün etkinlikleri şüphelidir (79).

### 2.1.3. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) etyolojisi tam olarak bilinmeyen, klinik ve laboratuvar bulguları çok çeşitli ve değişken olabilen, multisistemik tutulum yapan aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik otoimmün bir hastalıktır (35). Diskoid Lupus Eritematozus (DLE), özellikle yüzü olmak üzere deriyi etkileyen benign SLE'nin alt tipidir. DLE'nin SLE'ye ilerlemesi nadirdir. SLE'li hastaların %15'inde sistemik hastalığın başlangıcında diskoid deri lezyonları bulunurken, hastalığın seyri içinde bu oran %25'e kadar çıkabilmektedir (228).

#### **Epidemiyoloji**

ABD'de SLE prevalansı 40-50/100.000'dir. Hastalığın insidansı Kuzey Amerika ve Avrupada 2-8/100.000 arasında değişmektedir. Hafif seyreden vakaların tanı alma oranının artmasıyla insidans son 40 yılda 3 kat artmıştır. Kadınlarda SLE 10-15:1 oranında daha fazla görülmektedir. Hastaların %65'inde başlangıç yaşı 16-55 arasındadır (122). SLE hastalarında klinik; laboratuvar özellikler, prognoz, yaş, cinsiyet ve ırk, ülke ve coğrafyaya göre farklılık göstermektedir (36).

#### **Etyopatogenezi**

SLE'nin etyolojisi hala kesin olarak aydınlatılamamıştır ancak genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir.

Çalışmalarda anne ve babasında SLE bulunanlarda hastalık görülme oranı %12'dir. SLE'li annelerin çocuklarının %27'sinde anti-nükleer antikorlar (ANA) pozitif olarak bulunmuştur (144).

SLE etyopatogenezi östradiol, progesteron, dehidroepiandrosteron ve hipofiz hormonlarının rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur (138). Hormonal mekanizmaların immün cevap üzerindeki etkilerine bağlı olarak etyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (114).

SLE hastalarında çok çeşitli immünolojik defektler bildirilmiştir. Sitotoksik ve supresör T hücrelerinde azalma, poliklonal T hücre sitolitik aktivitesinde bozulma, CD4+ hücresi sayısında artış, hastalığın erken fazında poliklonal B hücre aktivasyonu toleransındaki defektler, muhtemelen apoptozis ve kompleman eksikliği nedeniyle B hücre yaşam süresinin artmasıyla ilişkili B hücre toleransındaki defektler, fetal mikrokimerizmde (Bir bireye ait az sayıda hücre veya DNA'nın başka bir bireyde

bulunması) artış, serum interferon alfa seviyelerinde artış, azalmış eritrosit CR1 seviyeleri, anormal toll-like reseptör (Patojene spesifik yanıt oluşmasını sağlayan moleküller) 7 ve 9 sinyalizasyonu SLE’de bu zamana kadar tanımlanmış immün anormalliklerdir. Ancak bu defektlerin SLE patogenezinde nasıl bir role sahip oldukları henüz bilinmemektedir (203).

Çevresel faktörlerin, immün sistem üzerindeki olası etkilerinden dolayı SLE etyolojisinde rol oynamaktadır. Ultraviyole ışınları, ilaçlar ve infeksiyon ajanları hastalık patogenezinde rolü olduğu öne sürülen çevresel etkenlerdir (34, 37, 38).

### **Klinik Özellikler**

Hastalık genellikle yorgunluk ve bitkinlik şikayetleri ile başlar. Subfebril ateş, ışığa duyarlılık, kilo kaybı, ağrısız lenfadenopatiler, Raynaud fenomeni ve livedo retikularis diğer başlangıç belirtileridir (6).

SLE hastalarında kas-iskelet sistemi tutulumu oldukça sık görülür. Hastaların %73-85’inde artrit veya artralji vardır. En çok dizler, karpal eklemler, özellikle proksimal interfalangiyal eklemler olmak üzere el parmak eklemleri tutulur. Kaslarda hassasiyet, myalji veya kas güçsüzlüğü görülür (35).

Hastaların çoğunda hastalık seyri sırasında mukokutanöz lezyonlar görülür. En sık görülen lezyonlar güneşe çıkınca şiddetlenen veya ortaya çıkan malar rash ve yanak ve burun çevresindeki eritemlerdir. Bunun dışında vücudun çeşitli bölgelerinde diskoid lezyonlar ve alopesi görülebilir. Birçok hastada genellikle ağrısız olan oral ve nazal ülserasyonlar görülebilir (35).

Deskuamatif gingivitis, marjinal gingivitis veya eroziv lezyonlar SLE hastalarının %40’ında görülmektedir. İlerlemiş SLE vakalarında ağız, göz ve cilt kuruluğu gibi Sjögren sendromunun klinik belirtileri de görülebilir (6).

Renal tutulum hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık yarısında semptomatik hale gelir (6).

Gastrointestinal semptomlar daha çok kullanılan ilaçlara sekonder olarak gelişen özofajit, gastrit ve peptik ülserle bağlıdır. Ancak SLE vaskülit (mezenterik vaskülit ve infarkt), pankreatit, peritonit ve kolite yol açabilir (6).

SLE’de plörezi, plevral efüzyon, perikardiyal efüzyon, pnömonitis, intersitisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hemoraji görülebilir (6).

SLE’de kardiyovasküler tutulum önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Ateroskleroz gelişimi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının sıklığı artmıştır (6).

Nörolojik komplikasyonlar; kognitif defektler, organik beyin sendromları, deliryum, psikoz, başağrısı, nöbet ve nöropatileri içerir. Daha az sıklıkla da hareket bozuklukları, kraniyal nöropatiler, miyelitler ve menejitler görülebilir (6).

Göz tutulumu SLE hastalarında oldukça sık görülür, en sık görülen göz bulgusu keratokonjonktivitis siccadır. Sklerit ve anterior üveit de görülebilir (6).

Tüm kan hücreleri serilerinde anormallikler görülebilir. Trombofili ve tromboembolik olay riski artmıştır. Hastaların %40-60’ında lökosit sayısı 4500/mm<sup>3</sup> ün altındadır. Birçok hastada kronik hastalık anemisine bağlı orta derecede anemi görülür. Trombositopeni de oldukça sık görülür (6).

### **Tanı**

SLE tanısı için, eski adı Amerikan Romatoloji Birliği (American Rheumatology Association) olan, yeni adı Amerikan Romatoloji Kollejinin (American College of Rheumatology) önerdiği ve 1997 yılında revize edilerek son şeklini alan tanı kriterleri kullanılmaktadır (89). Bu tanı kriterleri Tablo 2-7’de gösterilmiştir.

Tablo 2-7: SLE Tam Kriterleri (89)

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Malar raş</b>               | Yanaklarda ve burun sırtında düz veya kabarık, nazolabiyal olukları koruyan sabit eritem                                                                                                                                                                                                   |
| <b>2. Diskoid raş</b>             | Keratotoik skarlar ve foliküler tıkaçlar gösteren, derideki kabarık eritemli plaklar                                                                                                                                                                                                       |
| <b>3. Fotosensitivite</b>         | Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma                                                                                                                                                             |
| <b>4. Oral ülserler</b>           | Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon                                                                                                                                                                                                    |
| <b>5. Artrit</b>                  | İki veya daha fazla periferel eklemden erozyon oluşturmaz artrit                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>6. Serozit</b>                 | a)Plevrit; tipik plevrit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral efüzyon bulguları veya<br>b)Perikardit; perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal efüzyon bulguları                                                                                                    |
| <b>7. Böbrek hastalığı</b>        | a) >0.5 g/gün veya 3 (+)'ten fazla perzistan proteinüri veya<br>b) Hücre silindirler (eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık)                                                                                                                                               |
| <b>8.Nörolojik tutulum</b>        | Metabolizma bozukluğuna (üremi, ketoasidoz veya elektrolit inbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan konvülsiyonlar ve psikoz                                                                                                                                                                |
| <b>9.Hematolojik bozukluklar</b>  | a) Retikülositozun eşlik ettiği hemolitik anemi veya<br>b) Lökopeni (en az iki kez <4000) veya<br>c) Lenfopeni (en az iki kez <1500) veya<br>d) Trombositopeni (<100000) (ilaca bağlı olmamalı)                                                                                            |
| <b>10.İmmunolojik bozukluklar</b> | a) Anti-dsDNA pozitifliği veya<br>b) Anti-Sm pozitifliği veya<br>c) Antifosfolipid antikor pozitifliği<br>1. Anti-kardiyolipin IgM, IgG pozitifliği veya<br>2. Lupus Antikoagulanı pozitifliği veya<br>3. Altı aydan beri devam eden yalancı sifiliz testleri (VDRL pozitif, TPHA negatif) |
| <b>11. ANA pozitifliği</b>        | 1/80 ve üzerindeki titrelerde (İlaca bağlı olmamalı)                                                                                                                                                                                                                                       |

SLE'den şüphelenilen hastalarda başlangıç laboratuvar incelemesini ANA oluşturmaktadır. ANA, olguların %95'inde pozitif olarak saptanmakta ve titresi 1/160'ın üzerinde tespit edilmektedir. Ancak ANA pozitifliği SLE teşhisi için yeterli değildir (183). Tanı için en az 4 kriterin hastada mevcut olması beklenmektedir. Bu tanı kriterlerinin özgünlük ve duyarlılığı %95 civarındadır. Ancak 2 veya 3 kriterin de pozitif olduğu durumlarda SLE tanısı şüphelidir. Zaman içinde aşıkarp lupus gelişebileceğı gibi aynı şekilde de devam edebilmektedir (89).

SLE oldukça değışken klinik bulgularla seyrettiğı için hastaların dikkatli şekilde değerlendirilmeleri gerekmektedir. Düzenli kontroller sırasında hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi ele alınır. Takip sırasında ESH, tam kan sayımı, periferik yayma, idrar tetkiki, kreatin klerensi, 24 saatlik idrarda protein kaybı, C-reaktif protein (CRP), sistem tutulumu ilaç toksisitesine göre gerekli diğer testler yapılır. ESH, aktif hastalık sırasında sıklıkla yükselir. CRP, en duyarlı akut faz reaktanlarından biridir ve sıklıkla normal veya artit serozit hastalarında yüksek bulunur. CRP yüksek ise hastalar özellikle infeksiyon açısından değerlendirilmelidir (78).

### **SLE Hastalığında Gelişen Oral Likenoid Lezyonların Klinik Özellikleri**

Lupus eritematozusun hem sistemik hem de diskoid formunda oral mukozal lezyonların diğer vücut lezyonlarından önce oluştuğı bildirilmektedir (148). DLE'de tipik lezyonlar; beyaz papüller, santral eritem, lezyonun sınırlarında ışınsal beyaz çizgiler ve periferik telenjektaziler ile karakterizedir. Genellikle bukkal ve labial mukoza, alveolar proçes ve dudak kenarlarında görülmektedir. Sert damakta meydana gelen lezyonlar kırmızı makül şeklindedir. Klinik olarak atipik oral DLE lezyonları, düzensiz yerleşmiş beyaz çizgiler ile OLP'de görülen Wickham çizgilerini veya plak formunda olup lökoplazi lezyonlarını taklit edebilirler (171).

Schiodt ve Pindborg'un oral DLE için histopatolojik teşhis kriterlerinin geçerliliğini araştırdıkları çalışmada, çalışma grubuna dental metal dolgular ile ilişkili elektrogalvanik beyaz lezyonları olan hastaları da dahil etmişler ve bu lezyonların klinik görünümünün DLE'ye benzediğini ve bu dolguların plastik restorasyonlarla değiştirildikten sonra kaybolduğunu bildirmişlerdir. Elektrogalvanik nedeniyle oluşan beyaz lezyonların tanımlaması, lezyonlarla ilişkili amalgam dolguların değiştirilmesi sonucu lezyonların kaybolmasıyla yapılmıştır. Buna ek olarak klinik görünüm ile bu teşhisin yapılmasının mümkün olmadığı da belirtilmiştir (171). Orteu ve ark. SLE'nin

ilk bulgusunun oral mukozal lezyonlar olan ve lezyonların histolojik incelemesinden dolayı teşhiste gecikilen iki vaka bildirmişlerdir. Kütanöz ve sistemik bulgular bulunmadığında oral SLE lezyonlarının klinik ve histolojik olarak OLP'den ayrılmasının oldukça güç olduğunu belirtmişlerdir (148).

DSÖ tarafından oral DLE'nin teşhisi için bildirilen histopatolojik kriterler: keratin tıkaçlarla birlikte görülen hiperkeratoz, rete çıkıntılarının atrofisi, bazal tabakanın likefaksiyon dejenerası, lamina propriada band şeklinde lenfosit infiltrasyonu ve bazal membranın kalınlaşmasıdır (220).

Oral DLE, OLP ile karşılaştırıldığında literatürlerde belirtilen testere dişi görünümünde rete çıkıntıları, Civatte (Colloid) cisimcikleri ve likefaksiyon dejeneransı gibi OLP için karakteristik özelliklerin hepsi oral DLE'da da görülmekte ve ayırıcı tanıda herhangi bir değeri bulunmamaktadır. Ancak band şeklinde inflamatuvar infiltrat hem DLE hem de OLP'de gözlenmesine rağmen inflamatuvar infiltratın alanı ve dağılımı teşhis için önemlidir. Derin fokal/perivasküler infiltratın bulunması oral DLE teşhisini destekler. Hem hiperortokeratoz hem de hiperparakeratozun sıklıkla DLE, OLP ve lökoplazide gözleendiği, keratinizasyon tipinin bu hastalıkların ayırıcı tanısında değeri olmadığı belirtilmiştir. Ancak keratotik tıkaçlar ve keratotik inciler OLP ve lökoplazi ile karşılaştırıldığında DLE'nin teşhisi için anlamlı kriterlerdir. Psödoepitelyamatöz hiperplazi DLE için karakteristiktir ancak bunun her vakada tanımlanması oldukça zordur. Çünkü eğer biyopsi örneği uygun şekilde gömülmez ise yanlış-pozitif cevaplar meydana gelebildiği bildirilmektedir (172).

### **Tedavi**

Sistemik lupus eritematozus multisistemik bir hastalık olduğundan tedavi de hastalığın şiddetine, tutulan organlara ve en önemlisi hastadan hastaya değişiklik gösterir. Tedaviye karar vermede en önemli kriter klinik bulgulardır. Klinik bulgular da ciddi organ tutulumlu ve ılımlı seyreden hastalık olarak ikiye ayrılır. Ağır ve multiorgan tutulumlu vakalarda birden çok ilaç ve agresif tedavi rejimi uygulanır. Tedavi, bütün klinik semptomlar kontrol altına alınana kadar ve daha sonra hastalığı remisyonunda tutacak bazal bir tedavi dozunda devam eder. Tedavide diğer bir amaçta en etkili tedavi ile en az yan etki arasındaki dengeyi kurmaktır. SLE'li hastaların güneşten ve ultraviyole ışıklardan korunmaları çok önemlidir. Bu yüzden hastalara güneş ışınlarının yoğun olduğu saatlerde dışarı çıkmamaları ve koruma faktörlü kremler kullanmaları

önerilmelidir. Bu hastalara ağır fiziksel aktivitelerden sakınmaları, bunun yerine osteoporöz riskini azaltıcı ve kas gücünü koruyucu hafif aktiviteler yapmaları önerilmelidir (228).

Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi SLE tedavisinde kortikosteroidler ve immünsupresif ajanlar başlıca kullanılan ilaçlardır. Ayrıca antimalaryal ilaçlar DNA'ya, hücre membran reseptörlerine ve melanine bağlanarak ultraviyole ışınların etkisini azalttığı için kullanılmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar hastalığın başlangıç ve hafif semptomlarını azaltmak için kullanılmaktadır. Metotreksat, dapson, danazol, siklosporin A ve intravenöz immünglobulinler seyrek olarak kullanılan ya da deneme aşamasında olan ilaçlardır (228).

Literatürde DLE veya SLE'nin oral lezyonlarının tedavisi için yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Oral lezyonlar için güçlü topikal kortikosteroidler, intralezyonel kortikosteroidler ve antimikotik ajanlar önerilmektedir. Eğer topikal tedavi ile başarı sağlanamaz ise antimalarial ajanlar ve talidomid, klofazimin ve metotreksat gibi steroidler kullanılmalıdır (148, 172).

### **Lupus Eritematozus Liken Planus Overlap Sendromu**

Lupus Eritematozus Liken Planus Overlap Sendromu aynı zamanda her iki hastalığın klinik, histopatolojik ve immunolojik özelliklerini gösteren sınırlı sayıda heterojen olgulara verilen özel isimdir. Klinik tablo atipik lupus eritematozus ile tipik liken planus benzeri veya atipik liken planus ile tipik lupus eritematozus benzeri veya lupus eritematozus ile liken planusun beraberliği ile ortaya çıkmaktadır (82).

Her iki hastalıkta da ortak histopatolojik özellikler saptanmaktadır. Ayırım için Civatte cisimcikleri, bazal membran değişiklikleri ve immunolojik bulgular önem taşımaktadır. Civatte cisimcikleri LP'de belirgin olup genellikle derinin alt tabakalarında da saptanır. LP'de bazal membranda oluşan yarıklar, keratinositlerin lizisine bağlıdır. LE'deki vakualizasyon, membranın her iki yüzünde de oluşabilmektedir. Direkt immünfloresanda immünglobulin (IgG, IgA, IgM) ve kompleman birikimi LE'de dermoepidermal bileşke boyunca granüler ve lineer band tarzında görülürken, LP'de bu birikim sıklıkla IgM ile boyanmış Colloid cisimciklerinde ve fibrin depozisyonu fibriller veya band tarzında olmaktadır (125, 147).

#### 2.1.4. GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI

Graft versus host hastalığı (GVHH) immun yanıtı baskılanmış bireylerde lenfoid hücrelerin infüzyonu veya transplantasyonu sonucunda bu hücrelerin çoğalıp konağın yabancı doku uygunluk antijenlerine karşı immunolojik sitotoksik bir reaksiyon oluşturmaları sonucu organ fonksiyon bozukluğu ile giden kompleks bir klinik sendromdur (199).

GVHH, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-80'inde görülmekte, en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir (10, 158). Bunun dışında immun yetmezliği olan hastalara ışınlanmamış kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, solid organ transplantasyonu ve immun yetmezliği olan fetusa annenin lenfositlerinin geçişi sonucunda da GVHH gelişebilmektedir (199).

1966 yılında Billingham (19) GVHH'nın gelişimi için gerekli koşulları şu şekilde belirtmiştir:

1. Graft immun yetenekli hücreler içermelidir.
2. Alıcı organizmada antijenik uyarıma neden olacak, graft için yabancı doku uygunluk antijenleri bulunmalıdır.
3. Alıcının immun sistemi baskılanmış olmalı ve yabancı lenfoid hücrelere karşı reaksiyon oluşturmamalıdır.

#### **Akut Graft Versus Host Hastalığı**

Akut GVHH allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %50-80'inde gelişmektedir. Transplantasyonu takiben 7-45 gün ortalama 3 hafta sonra ortaya çıkmaktadır (10, 158).

#### **Patofizyolojisi**

Akut GVHH olgun donör T hücrelerinin transplant alıcısının spesifik antijenleri tanınması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Akut GVHH'da immun cevap iki evrede oluşmaktadır. Birinci evre olan afferent fazda alloreaktif CD4 ve CD8 T lenfositler reseptörleri yoluyla antijen sunan hücrelerdeki sınıf I ve sınıf II alloantijenler ile aktive olurlar. Antijen sunan hücreler IL-1 salgılayarak T lenfositleri aktive eder. Ayrıca IL-2 salınımı ve ekspresyonunu da stimüle ederler. IL-2'nin etkisi altındaki CD4 ve CD8 T lenfositler klonal olarak çoğalırlar ve graft versus host reaksiyonuna neden olan efektör

hücrelere dönüşürler. IL-1 ve interferon gama gibi sitokinler aktive T hücrelerinin Th1 efektör hücrelere ve sitotoksik T lenfositlerine dönüşümüne neden olurlar. Efferent fazda aktive T hücreleri IL-2, IL-3, IL-4, interferon gama, TNF-alfa ve diğer sitokinlerin yapımına neden olur. Bu mediatörler lenfositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreleri aktive ederler. Bu hücreler de kontakt mekanizmayla veya TNF-alfa gibi çözülebilir mediatörler aracılığı ile apoptozisi indükleyerek hem alıcı hem de verici dokuyu harap ederler (103, 199).

### **Klinik Özellikler**

Akut GVHH'nin hedef organları deri, müköz membranlar, karaciğer ve gastrointestinal kanaldır. Hastalığın ilk başlangıç yeri genellikle deridir. En erken deri bulguları kemik iliği transplantasyonu sonrası 5. günde gözlenir. Akut GVHH'da deri lezyonları genellikle ilk bulgu olmaları ve kolay farkedilebilmeleri nedeni ile hastalığın erken tanısında önemli rol oynarlar. Akut GVHH genellikle yüz, ense boyun, omuzlarda, gövde üst kısımlarında ve el içi, ayak tabanında eritemli maküler lezyonlar ile ortaya çıkar. Hastalığın ilk semptomu kaşıntı ve ciltte yanma hissidir. Maküler lezyonlar zamanla ilerleyerek eritematöz yamalar ve plaklar haline dönüşürler. Daha ileri durumlarda bül oluşumu, eritrodermi ve toksik epidermal nekrolizis benzeri tablo gelişebilir. Büller özellikle basınç travma bölgelerinde oluşur. Nikolski bulgsu pozitiftir. Dermoepidermal bölgeden ayrılma ile tablo toksik epidermal nekrolizisi andırır. Mortaliteye neden olan bu tablo günümüzde yapılan kemik iliği transplantasyonlarında %4 oranında gelişmektedir (199).

Hepatik ve gastrointestinal sistem tutulumu deri bulgularından günler sonra gelişmektedir. Akut GVHH'nin karaciğer tutulumu kendini karaciğer transaminazları, alkalen fosfataz ve direkt bilirubin yüksekliği ile gösterir. GVHH'nin intestinal sistem bulguları kramp şeklinde karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyaredir (103, 199).

Son yıllarda enfeksiyonların GVHH'nin oluşumunu artırıcı rolü üzerinde durulmaktadır. Herpes virüs ve Sitomegalo virüs serolojilerinin pozitifliği ile GVHH arasındaki ilişki saptanmıştır. Henüz enfeksiyonların GVHH'yi hangi mekanizma ile artırdıkları kesin olarak bilinmemektedir (24, 140).

Akut GVHH bazı olgularda el ve ayaklarda lokalize kaşıntılı eritem ve ödemele başlar, kaşıntılı poligonal mor renkli liken planus papüllerine benzerlik gösteren papüler lezyonlar gelişir. Bu şekildeki lezyonlar klasik akut GVHH lezyonlarından daha geç

görülürler. Hastalık kronik GVHH'na ilerleyebilir veya kronik GVHH'nın ilk bulgularını oluşturabilir (199).

### **Kronik Graft Versus Host Hastalığı**

Kronik GVHH, allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastaların %25-40'ında transplantasyondan ortalama 100 gün sonra gelişmektedir. Akut GVHH'dan daha az sıklıkla görülmekle birlikte hastaların yaşam süresi uzadıkça kronik GVHH görülme sıklığı da artmaktadır (158).

### **Patofizyolojisi**

Kronik graft versus host reaksiyonunda bazı donör kaynaklı olgun T lenfositler eliminasyondan kaçarak. Bunun sonucunda kalıcı alloreaktif ve otoreaktif T hücre klonları meydana gelir. Kronik GVHH mononükleer hücre aracılı epitelyal hasar ve fibrozis ile karakterizedir. İnfiltratta CD8 sitotoksik lenfositler daha yoğun olarak bulunur ve esas olarak epitel hasarından sorumludur. Doğal öldürücü hücreler, makrofajlar ve mast hücreleri gibi efektör hücreler ve sitokinlerde (TNF-alfa) sitotoksik etkiyle epitel hasarına katkıda bulunurlar. Kronik GVHH'da çözülebilir mediatörler ve mast hücrelerinin kronik aktivasyonu fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırır. Mast hücrelerinin degranülasyonu ve kronik aktivasyonu fibrozis gelişimine katkıda bulunur. Kronik GVHH'nın otoimmün hastalıklarla beraber görülebilmesi, otoantikörlerin saptanmış olması ve immunfloresan bulguları hastalığın patogenezinde hücrel immünitenin yanı sıra humoral immünite ve otoimmünitenin de yeri olduğunu göstermektedir (103, 199).

### **Klinik Özellikler**

Kronik GVHH'da primer tutulan organlar deri ve karaciğerdir. Ayrıca gastrointestinal sistem, tükürük bezleri, akciğer, lakrimal bezler reaksiyondan etkilenebilirler. Hastalık skleroderma, Sjögren sendromu, serozit, artrit, miyozit ve pulmoner yetmezlikle kollajen doku hastalıklarına ileri derecede benzerlik gösterebilir. Kronik GVHH'nda deri lezyonları likenoid ve sklerodermoid olmak üzere iki farklı şekilde izlenmektedir (158).

Kütanöz likenoid lezyonlar kronik GVHH'de erken dönemde ortaya çıkar. Hastaların çoğunda başlangıçta avuç içi, ayak tabanında ve ekstremitelerin distalinde hafif kaşıntılı mor renkli likenoid papüler lezyonlar görülür. Bu lezyonlar bir süre sonra

hiperpigmentasyon alanları bırakarak düzelirler. Hastalarda yaygın eritem ve düzensiz hiperpigmentasyon görülebilir. Oral mukozada; likenoid lezyonlar, lökoplazi, mukozal atrofi, kserostomi, angular şelitis, mukosel, mukozit, ülserasyonlar ve büller görülebilir. Kronik GVHH'de oral lezyonlar, OLP, sistemik skleroz, lupus eritematosus ve Sjögren sendromuna ileri derecede benzerlik gösterir (18, 97, 146, 158, 175). Oral kronik GVHH'nda labial tükürük bezlerinin histopatolojik bulguları; diffüz ve periduktal lenfositik infiltrasyon, asinilerde atrofi ve destrüksiyon ile fibrozisdir (189, 158).

Kronik GVHH'nin likenoid fazında lezyonlarda hiperkeratoz, hipergranüloz ve irregüler akantoz görülür. Bazal hücrelerde vakuolar değişim ve epidermiste eosinofilik diskeratotik keratinositler vardır. Bu distrofik keratinositler liken planusta görülen kolloid cisimciklere benzerlik gösterirler. Üst dermiste liken planus kadar yoğun olmayan ve daha çok perivasküler alanda band şeklinde lenfosit infiltrasyonu vardır (158, 199).

Daha geç ortaya çıkan sklerodermoid tip GVHH'de lezyonlar gövde, gluteal bölge ve uyluklara yerleşir. Morfea benzeri lezyonlar zamanla birleşerek geniş sklerotik alanlar oluştururlar. Hareket güçlüğü ve eklemlerde kontraktürler gelişebilir. Deri eklerinde destrüksiyon sonucunda sikatrisyel alopesi ve terlemede azalma görülür. Atrofi, retiküler hiperpigmentasyon, telenjektaziler, depigmentasyonla poikilodermi görülür. Minör travmalar sonrası enfeksiyonlar ve ülserasyonlar sıktır ve yara iyileşmesi güçtür (158, 199).

Ekstrakütanöz olarak en sık olarak karaciğer hastalığı katılır. Alkalen fosfataz ve transaminaz düzeylerinde artış saptanır (158, 199).

Tükürük bezleri ve lakrimal bezlerin etkilenmesiyle kserostomi ve kseroftalmi görülür. Tükürüğün azalması; diş çürükleri, Kandidal enfeksiyon ve sklerodermatoz prosesi ile birlikte ağız açmada kısıtlılığa neden olabilir. Göz yaşının yapılamamasına bağlı olarak korneal erozyonlar gelişebilir. Göz bulguları Sjögren sendromunu taklit eder (158, 199).

Disfaji, odinofaji, diyare, malabsorbsiyon, malnutrisyon gastrointestinal sisteme ait görülebilecek bulgulardır. Pulmoner tutulumda mukosilier disfonksiyon ve submukozal bezlerde destrüksiyon vardır. Bronşiolitis obliterans ve pulmoner fibrozis ile birlikte pulmoner yetmezlik görülür. Büyük ve küçük eklemlerde geçici artralji ve artritler, poliserozit, efüzyonlar ve myozit görülebilir (158).

## **Graft Versus Host Hastalığında Gelişen Oral Likenoid Lezyonların Klinik Özellikleri**

Oral lezyonlar kronik GVHH'nın %60-80'inde ve akut GVHH'nın %33-50'sinde görülmektedir (18, 175). Kronik GVHH, oral mukozada sıklıkla OLP'yi klinik ve histopatolojik olarak taklit eden likenoid erüpsiyonlar şeklinde bulgu vermektedir. OLP'de olduğu gibi kronik GVHH'da gelişen likenoid reaksiyonlardan da skuamöz hücreli karsinoma gelişebilmektedir (149).

Kronik GVHH'nda görülen deri veya iç organ tutulumuna ait bulguların; ilaca bağlı yan etkiler, viral enfeksiyonlar gibi başka hastalıklarla karıştırılabilmesi; oral likenoid lezyonların ise kronik GVHH için oldukça spesifik olmaları nedeniyle lezyonlar tanı yaklaşımı açısından oldukça önemlidir (145, 146). Bu lezyonlar kronik GVHH'nın bazen en erken, bazen de tek semptomu olarak görülebilmektedir (189). Oral lezyonların şiddetinin, kronik GVHH'nın şiddeti ile doğru orantılı olduğu da gözlenmiştir (145, 175).

Demarosi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik GVHH olan 14 hastanın 3'ünde (%21.4) başka organ tutulumu olmaksızın sadece oral mukoza tutulumu olduğu belirtilmektedir (45).

Nakamura ve ark., kserostomi, tükürük salgısında azalma, parotis bezinde şişlik ve ağrı gibi diğer oral semptomlarla karşılaştırıldığında, kronik GVHH tanısı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunan tek klinik bulgunun oral likenoid lezyonlar olduğunu ortaya koymuşlardır. Kserostominin ise, ilaçlara bağlı olarak da gelişebilmesi nedeniyle, GVHH tanısı için özgülüğünün düşük olduğu bildirilmiştir (145).

Oral kronik GVHH lezyonlarının en çok bukkal mukozada yerleştiği, bunu labial mukoza, dil ve damak tutulumunun takip ettiği görülmektedir (41, 145, 175). Bu durum normal popülasyonda görülen OLP'nin yerleşim yeri ile de uyumluluk göstermektedir (175). Çalışmalarda araştırmacılar en sık olarak retiküler çizgilenmeye rastlamışlar, plak tip lezyonları özellikle dilde izlemişler, daha az olarak da eroziv lezyonlar saptamışlardır (41, 135, 146, 145, 175).

Allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu geçiren hastaların çoğu, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) idantik vericilerden kök hücre alırlar. Bu hastalarda GVHH, konak peptidlerinin bir alt grubu olan, MHC'lerin verici T hücreleri

tarafından tanınmasıyla başlar. LP ve mukokütanöz GVHH, antijenleri muhtemelen farklı olsa da, T hücre infiltrasyonu, epitelyal bazal membranda bozulmalar, bazal keratinosit apoptozisi ve klinik hastalık ile sonuçlanan benzer immunolojik efektör mekanizmaları paylaşırlar (128).

Kronik GVHH’nda gelişen OLL’nin patogeneğinde Langerhans hücreleri ve CD8-pozitif T hücrelerinin önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (170). Konak histokompabilite antijenlerine karşı hareket eden T lenfositlerine ek olarak enfeksiyöz ajanların da GVHH’nın gelişiminde predispoze faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak günümüzde kronik GVHH’nda oral likenoid değişikliklerin mekanizması hala bilinmemektedir. Nakamura ve ark. (14) ile Soares ve ark (189) GVHH’nın OLL’nda CD8+ T hücre infiltrasyonunun daha baskın olduğunu bildirirken, Mattsson ve ark. (135) ile Hasseus ve ark. (86) bunun aksine CD4+ T hücre infiltrasyonunun daha baskın olduğunu tespit etmişlerdir. Kronik GVHH’da, CD8+ T hücrelerinin epidermisin bazal tabakasında fokal infiltrasyonu görülürken bazen keratinosit apoptozisi bu duruma eşlik edebilir ve bu hastalığın aktivitesine ve ilerleyişine işaret eder (170).

Kronik GVHH’de görülen likenoid lezyonların histolojik görünümünde epitelde hiperkeratoz veya atrofi, bazal stratum da hidropik dejenerasyon, bazal hücre yıkımı sınırlarında lenfositler ile ilişkili civatte cisimciklerinin oluşumu – satellite hücre nekrozu- , intrasellüler epitelyal ödem, stratum spinosumda izole piknotik çekirdekleri ile nekrotik keratinositler, subepitelyal ayrılma, lamina proprianın üstünde ve alt epitelyal tabakalarda orta derecede lenfositik hücre infiltratı, lamina proprianın fibrozisi tespit edilir. Bu özellikler histopatolojik olarak OLP’den belirgin şekilde ayrılamaz (145, 189).

Kronik GVHH’deki oral likenoid lezyonların ayırıcı tanısı likenoid ilaç reaksiyonları, kemoterapi sonucu gelişen ülseratif mukozit, eritema multiforme, lupus eritematozus ve viral enfeksiyonlar ile yapılmalıdır (146).

### **Tedavi**

Kronik GVHH’nın tedavisi; enfeksiyöz komplikasyonlar, malignitenin tekrar gelişmesi ve oral skuamöz hücreli karsinoma gelişme riskini artıran ve aylar boyunca devam eden sistemik ilaç kullanımını gerektirmektedir. Bazı kronik GVHH vakasında ise primer olarak tutulan alanlar topikal uygulamalar ile tedavi edilebilmektedir. Böylece sistemik tedavinin riski olmaksızın lokal tedavi ile yarar sağlanabilmektedir.

Ancak günümüzde herhangi bir tedavinin diğerinden daha üstün olduğunu gösteren kanıtlar bulunmamaktadır (97).

### **Sistemik Tedavi**

Sistemik immunsupresif tedavi oldukça yaygın kronik GVHH için endikedir. Kronik GVHH olan hastaların çoğunda oral lezyonlar bulunduğundan sistemik tedavi genellikle verilmektedir. Sistemik immunosupresif tedavinin en büyük dezavantajı ise fırsatçı infeksiyonların sıklığının artmasına neden olması ve bununda hastalarda mortaliteye neden olmasıdır (97).

Kortikosteroidler, immünsüpressif özellikler nedeniyle bütün organ transplantasyonlarında immünsüpressif tedavinin değişmez bir parçasını oluşturmaktadır. Siklosporin, kalsinörin inhibitörlerinden biridir. T hücre proliferasyonunu kalsinörine bağlanarak baskılamakta ve böylece IL-2, IL-2 reseptörü ve Interferon gamma için genlerin transkripsiyonu önlemektedir. En fazla görülen yan etkileri; nefrotoksisite, nörotoksisite, infeksiyon insidansının artması ile birlikte immunsupresyon, hipertansiyon, hiperlipidemi ve bozulmuş glukoz toleransıdır. Diğer yan etkileri ise diare, aritmi, tremor, hirsutizm (Kıllanma), akne ve gingival büyümedir. Bugüne kadar siklosporin ve prednisone ile yapılan çalışma sonuçlarında bunların oral kaviteye olan etkilerinden bahsedilmemiştir (97).

Takrolimus, T hücre proliferasyonunu siklosporine benzer şekilde FKBP-12 proteinine bağlanarak inhibe eder. Genellikle kronik GVHH'nın tedavisinde karaciğer tutulumu varsa siklosporinin yerine kullanılmaktadır. Yan etkileri siklosporine benzerdir, ancak nörotoksisite, tremor, diare ve diabet insidansı daha yüksek iken akne, aritmi ve gingival hiperplazi insidansı daha yüksektir. Takrolimus ile yapılan çalışmalarda oral kaviteye etkileri belirtilmemiştir (97).

Sirolimus (rapamycin) renal transplantasyonlarda oldukça yaygın kullanılan bir makrolid bileşiğidir. En çok görülen yan etkileri hiperlipidemi, sitopeni ve infeksiyonlardır. Johnston ve ark. nın yaptıkları çalışmada 8 oral tutulumu da olan hastanın 5'inde oral lezyonlarda gerileme ve 3'ünde tamamen iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (104).

Mycophenolate mofetil (MMF), T ve B lenfositleri için sitotoksik ve iyonize monofosfat dehydrogenasın tersine çevrilebilir inhibitörüdür. Busca ve ark. oral

GVHH'da mycophenolate mofetilin cevabını değerlendirdikleri çalışmada oral kaviteye olan etkinliğin cilt ile paralellik gösterdiği ve başarı oranının %67 olduğunu bildirmişlerdir (28).

Ekstrakorporeal fotoferez tedavi prensibi, hastanın mononükleer hücrelerinin 8-metoxypsoralen ile aferezi ile ayrılması ve daha sonra UVA verilmesine dayanmaktadır. Dall' Amico ve ark.nın yaptıkları çalışmada oral kronik GVHH'ı olan 59 hastanın %63'ünde ekstrakorporeal fotoferez ile başarı sağladıklarını bildirmişlerdir (42).

Hidroksiklorokin birçok otoimmun ve inflamatuvar hastalıkta kullanılan antimalaryal bir ilaçtır. Mekanizmasının, antijen prezentasyonunu değiştirerek TNF-alfa, IL-1 ve IL-6'nın aktivitesinde ve lizozomal membranın stabilizasyonunda azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hydroxychlorine, siklosporin ve takrolimus ile T hücre cevabının inhibisyonunda sinerjik rol oynar (97). Gilman ve ark. yaptıkları çalışmada hydroxychlorine kullanımının oral kavitedeki başarısını %38 olarak bildirmişlerdir. İlaç kullanımı sırasında mide bulantısı, kusma ve diyare gibi yan etkiler görölmüşür (76).

Metotreksat, immunomodülatör ve anti-inflamatuvar özellikler gösteren antimetabolit bir ajandır. Kök hücre transplantasyonunda, methotrexate akut GVHH'nin profilaksisi için siklosporin ile birlikte kullanılmaktadır (97). Huang ve ark. diğer ajanlara karşı direnç gösteren 21 kronik GVHH vakasında methotrexatın etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada, oral kavitede hastaların %25'inde tamamen iyileşmenin ve %50'sinde de kısmen iyileşmenin olduğunu bildirmişlerdir (94).

### **Lokal Tedavi**

Oral bulguları olan birçok GVHH vakasında sistemik ajanlar kullanıldığında bile oral lezyonlarda iyileşme sağlanamamakta ve lokal tedavi daha başarılı olmaktadır.

Topikal steroidler oral mukozanın birçok inflamatuvar hastalığında başarı ile kullanılmakta ve oral kronik GVHH'da en popüler lokal tedaviyi oluşturmaktadır. Elad ve ark. topikal budesonide ağız gargarasının etkinliğini 12 oral kronik GVHH'nda değerlendirmişler ve başarı oranını %58 olarak bildirmişlerdir (57).

Topikal siklosporin OLP ve diğer mukozal ve kütanöz hastalıklarda başarı ile kullanılmaktadır. Epstein ve ark. siklosporin gargarasının etkinliğini daha önce topikal dexamethasone ile iyileşme sağlanamamış 11 oral kronik GVHH'nda değerlendirmişler

ve başarı oranını 1 aylık tedavi sonrasında %45 olarak bildirmişlerdir. Hastalarda siklosporinin topikal uygulaması sonrasında hafif, sınırlı ve geçici ağız yanması tespit etmişlerdir (61).

Az sayıda ve küçük çalışma gruplarında kronik GVHH'da oral bulgular üzerinde PUVA'nın etkinliği belirtilmiştir. Atkinson ve ark. bu popülasyonda PUVA tedavisinin başarısını ilk bildiren araştırmacılarıdır (12). Wolf ve ark. 7 oral GVHH'nda PUVA tedavisinin etkinliğini araştırmış, 7 hastanın 4'ünde tamamen iyileşme ve 2'sinde kısmen iyileşme tespit etmişlerdir (225).

Epstein ve ark. topikal azathioprine gargarası ve jelinin etkinliğini 6 oral GVHH vakasında araştırmışlar ve 17 haftalık tedavi süresince gelişen mukozal cevabı ülserasyon alanının, eritem ve ağrının azalması ile değerlendirmişler ve %60 oranında başarı bildirmişlerdir (60).

Eckardt ve ark. 3 oral GVHH vakasında topikal takrolimusun etkinliğini değerlendirmişler ve her 3 hastada pozitif cevaplar elde ettiklerini bildirmişlerdir (50).

### **2.1.5. ERİTEMA MULTİFORME**

Eritema Multiforme (EM) çeşitli antijenik uyarılara karşı hipersensivite reaksiyonu olarak ortaya çıkan, deri ve müköz membranlarla sınırlı hastalık spektrumudur. 1860'da von Hebra'nın simetrik olarak ekstremitelerde ortaya çıkan tipik hedef lezyonlarla karakterize tabloyu "eritema eksudatum multiforme" olarak adlandırmasından sonra, klinik ve histopatolojik benzerlikler gösteren birçok tablo eritema multiforme olarak adlandırılmıştır (69). EM için günümüzde kabul edilmiş tek bir sınıflama bulunmadığından dolayı, German Center for Documenting Severe Skin Reactions tarafından tanımlanan sınıflamayı kullanmayı uygun gördük. Buna göre EM; Eritema Multiforme Minör (EMm), Eritema Multiforme Majör (EMM), Stevens-Johnson Sendromu (SJS), Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN) overlap ve TEN olmak üzere sınıflandırılmıştır (26). Son yıllarda bu farklı etyolojilere, klinik ve seyre sahip tabloların farklı birer antite mi, yoksa EM spektrumunun ögeleri mi olduğu konusunda yoğun tartışmalar bulunmaktadır (106).

### **Epidemiyoloji**

Hastalık sınıflamasının tam olarak tanımlanmış olmamasına ek olarak EMm ve EMM hastalığının kısa sürmesi ve çoğu vakada hospitalizasyon gerektirmemesi

nedeniyle EM ve bununla ilişkili hastalıklar hakkında güvenilir epidemiyolojik veriler oldukça azdır. EM genellikle 20-40 yaşları arasındaki genç erişkin kişileri etkilemektedir. EMM, SJS ve TEN için tahmin edilen hospitalizasyon insidansı yılda 4.2/1.000.000'dur (78). SJS'nin yılda 1-6/1.000.000 oranında ve TEN'nin ise 0.4-1.2/1.000.000 oranında görüldüğü bildirilmektedir (169, 174).

### **Etyoloji**

Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ve HSV-2 EM'yi tetikleyen viral ajanlardır. Schofield ve ark. yaptıkları çalışmada EMm/EMM ataklarının %71'nin önceden gelişen HSV infeksiyonunu takiben meydana geldiğini bildirmişlerdir (173). Buna benzer sonuçlar Sun ve ark. tarafından polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak EMm/EMM hastalarının %66.7'sinde HSV-1 DNA'sı ve %5.6'sında HSV-1 ve HSV-2 DNA'sı bulunarak bildirilmiştir (197). Buna ek olarak HSV-DNA'sı hem akut rekürrent EMm/EMM lezyonlarında hem de ataktan birkaç hafta sonra cildin iyileşmiş pigment lezyonlarında tespit edilmiştir (96). Tüm bu bulgular HSV'nin EMm/EMM'nin en sık görülen tetikleyici faktör olduğu ve HSV infeksiyonunun klinik bulgularının görülmesinden 10-14 gün sonra EMm/EMM lezyonlarının geliştiği göstermektedir (124). Literatürde Herpes Zoster virüs infeksiyonu sonrasında ortaya çıkan EM vakaları da bulunmaktadır (69). Ayrıca Coxsackie virüs, Hepatit A, B ve C virüs, Adenovirüs, Epstein Bar virüs (EBV), Poliovirüs, Orf ve Sütçü Nodülü virüsü ve HIV suçlanan diğer viral ajanlardır (143, 191).

HSV ile ilişkili EMm/EMM'de hangi faktörlerin predispozisyon oluşturduğu henüz bilinmemektedir. Ancak yapılan HLA çalışmaları, tekrarlayan HSV ile ilişkili EM vakalarının HLA B62, B15, B35 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (72, 176). Bu korelasyon EM görülmeyen rekürrent HSV infeksiyonu vakalarında bulunmamaktadır. İlaçların sebep olduğu EM vakalarında HLA B29, HLA B12 ile birliktelik gösterilmiştir. Bu doku antijenleri otoimmün hastalıklarla ilişkili olmayan antijenlerdir (69).

Viral infeksiyonlar dışında bakteriyel ve fungal infeksiyonların da EM ile ilişkili hastalıklara neden olmaktadır. Mycoplasma Pneumonia, Yersinia Enterokolitika, streptokoksik farenjit ve tonsillit sonrasında gelişen EM vakaları bildirilmiştir (69). Mycoplasma Pneumonia infeksiyonu daha çok EMM ve SJS ile birlikte görülmektedir. Tay ve ark. yaptıkları çalışmada SJS ile Mycoplasma Pneumonia birlikteliğini yüksek

oranda bulurken EMm birlikteliğini saptamamışlar, Mycoplasma Pneumonia'nın SJS etyolojisindeki en önemli infeksiyöz ajan olduğunu bildirmişlerdir (198).

**Tablo 2-8: EMM, SJS ve TEN'e Neden Olan İlaç Dışı Ajanlar (7)**

| <b>SJS ve TEN'e Neden Olan İlaç Dışı Ajanlar</b> |                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bakteriler</b>                                | Yersinia, Streptococcus, Tifoid fever, Pneumococcus, Enterobacteriaceae, Mycobacterium Tuberculosis, Brucellosis, Tularaemia, Treponema Pallidum, Mycoplasma Pneumoniae |
| <b>Virüsler</b>                                  | HSV-1 ve HSV-2, Herpes Zoster, Enterovirüs, Adenovirüs, Measle, Mump, HIV, HIV-2 İnfluenza, Epstein-Barr virüs, Hepatit A, B ve C virüs                                 |
| <b>Mantarlar</b>                                 | Coccidioidomycosis, Dermatophytosis ve Histoplasmosis                                                                                                                   |
| <b>Sistemik Hastalıklar</b>                      | Lenfoma, lösemi, SLE, kolestatik karaciğer hastalığı ve GVHH                                                                                                            |

Günümüzde yapılan çalışmaların sonuçları, EMm/EMM'nin genellikle infeksiyon ajanları tarafından tetiklendiğini gösterirken, SJS ve TEN'in ayrı bir grup hastalığı gösterdiği ve özellikle ilaçlarla ilişkili olduğunu desteklemektedir. SJS'nin en az %50'sinin ve TEN'in %95'inin ilaç kullanımı sonrası geliştiği bildirilmektedir (105, 123). Etiyolojide suçlanan 120'den fazla ilaç bildirilmiştir. Sülfonamid, penisilin ve sefalosporin en fazla suçlanan ilaçlardır (7).

**Tablo 2-9: EMm, EMM, SJS ve TEN ile İlişkili Bildirilen İlaçlar (7)**

| <b>EMm, EMM, SJS ve TEN ile İlişkili Bildirilen İlaçlar</b> |                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibakteriyel</b>                                       | Sülfonamidler (trimetoprin-sulfamethoxazole), aminopenisilin, sefalosporin, kuinolon, tetrasiklin |
| <b>Antikonvülsanlar</b>                                     | Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin, valproik asit                                               |
| <b>Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar</b>                  | Oksikam (piroksikam, tenoksikam)                                                                  |
| <b>Antifungaller</b>                                        | İmidazol                                                                                          |
| <b>Diğer kategoriler</b>                                    | Allopurinol, klormezazon, asetaminofen, sistemik kortikosteroidler                                |

## **Klinik Özellikler**

### **Eritema Multiforme Minör**

EMm akut, kendini sınırlayan episodik veya rekürrent olabilen, bazen mevsimsel özellikler gösteren bir hastalıktır. EMm daha çok hayatın 3. veya 4. dekatlarında ortaya çıkmasına rağmen çocukları ve gençleri etkileyebilir, nadiren de 3 yaş altı ve 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülebilir. EMm'nin etyolojisinde daha çok HSV infeksiyonlarının bulunduğu ancak ilaçlarla da gelişebileceği bildirilmektedir (7).

HSV infeksiyonundan 1-3 hafta sonra genellikle ekstremit distallerinde eritemli maküller şeklinde başlar ve 24-48 saat içinde genişleyip 1-3 cm'lik papüller meydana gelir. Papüllerin genişlemesi ile birlikte hedef lezyon olarak adlandırılan merkezde koyu purpura, ortada ödemli papül ve bunu çevreleyen eritemli makül oluşur. Bu morfolojik yapıya uymayan atipik lezyonlarda görülebilir (69, 26).

Klinik olarak tipik ve/veya atipik hedef lezyonları cildin %10'unu etkiler. Kütanöz hedef lezyonları en sık el sırtından başlar, ayak sırtı, avuç içi, ayak tabanı, kol ve bacakların ekstensör yüzeylerinde simetrik dağılım gösterir. Daha nadir olarak bu lezyonlar yüz ve gövdede görülebilir. Nikolsky bulgusu negatiftir ve lezyonlar 1-3 haftada skar bırakmadan iyileşir ancak bazen hipo ve/veya hiperpigmentasyon görülebilir. Lezyonlar genellikle semptom vermez ancak yanma ve batma yakınmaları olabilir. EMm'nin prodromal belirtileri titreme ve ateş gibi hafif sistemik semptomlardır (7).

Mukozal tutulumun varlığında hastalık sadece tek mukozal bölge ile sınırlıdır. Genellikle oral mukoza tutulumu görülür. Oral lezyonlar, dudak ve bukkal mukozada eritematöz maküllerle başlar, bunu kolayca yırtılan ve yerini psödomembrana bırakan multiple vezikül ve büller izler. Dudaklar şişmeye eğilimli ve üzerinde diagnostik olarak kolaylıkla ayırt edilebilen hemorajik kabuklar vardır. Oral mukoza ve dudaklardaki yüzeysel erozyonlar ile eritematöz yamaların yayılımı görülür. Hedef lezyonları dudaklarda görülebilir, ancak ağız içinde görülmesi oldukça nadirdir. Prognoz iyi seyreder, SJS ve TEN'e progresyon görülmez. Rekürrens sıktır ve tablonun şiddeti ile korele değildir. Eş zamanlı HSV infeksiyonunun bulunması tanıyı güçleştirebilir (7, 130).

### **Eritema Multiforme Major**

EMM mukokütanöz tutulumun görüldüğü ağır EMm'den hafif SJS'ye kadar çok farklı klinik özellikler gösteren kendi kendini sınırlayan, episodik veya rekürrent bir tablodur. Birçok yazar EMM'nin EMm'den ayrılmasında biri oral mukoza olmak üzere iki farklı mukozal tutulum alanının bulunması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. EMM'de kütanöz tutulum vücut yüzeyinin yaklaşık %10'u etkiler ancak, lezyonlar EMm'den daha ağır seyirlidir. Etkilenen hastalarda simetrik dağılımda tipik hedef lezyonlar ve atipik lezyonlar görülür, bunlar 1-6 haftada iyileşir. EMM'nin rekürrent, persiste ve fotosensitif olmak üzere farklı varyantları bildirilmiştir (16, 71).

Oral mukoza, en sık tutulan mukozal alandır; bunun dışında trakea, bronş veya gastrointestinal sistem de etkilenebilir. EMM'de oral lezyonlar EMm'den daha büyüktür ve vakaların %50'sinde oral mukozal yüzeylerde ülserasyonlar mevcuttur. Multipl papül ve veziküller eritematöz maküllerden önce meydana gelir. Veziküller kolayca yırtılarak yerlerine üzeri sarımsı fibrinöz psödomembran ile kaplı, düzensiz yüzeysel erozyonlar bırakırlar. Sonuçta etrafı eritematöz sınırla çevrili, üzeri beyaz plak ile örtülü multipl, büyük, şiş ve düzensiz ağrılı ülserler meydana gelir. Genellikle lingual, bukkal ve labial mukoza daha az sıklıkla ağız tabanı, palatinal mukoza ve gingiva etkilenir. Etkilenen hastalarda trismus, disfoni, disartri ve disfaji görülebilir. EMM'nin oral lezyonları, skar bırakmadan ancak bazı durumlarda eritematöz alanlar ile karışık hiperkeratotik plak bırakarak iyileşirler (63, 163).

### **Stevens-Johnson Sendromu**

SJS, ilk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson tarafından ateş, stomatit ve konjunktivit varlığıyla 2 erkek olguda "Eritema Multiforme Majör" adıyla tanımlanmıştır. SJS özellikle oral mukoza, dudak ve konjunktivada ani gelişen erozyonlar ve ciltte yaygın büllerle karakterizedir. Etiyolojisinde, sıklıkla ilaç kullanımı olmakla beraber, literatürde mycoplasma enfeksiyonu da gösterilmiştir. Birçok yazar EMM ile SJS'nin aynı hastalık olduğunu düşünürken, son literatürler EMM ve SJS'yi farklı iki hastalık olarak tarif etmektedir. SJS'de bül oluşumu, vücut yüzeyinin %10'undan daha az tutulum gösterir, ancak lezyonlar EMM'den daha yaygındır, çünkü mukozal tutulum iki veya daha fazla alanda seyredir (7, 164).

EMM ile SJS arasındaki en önemli fark lezyonların lokalizasyonu ile tipi ve sistemik semptomların bulunup bulunmadığına dayanır. SJS, 1-14 gün süren yüksek

ateş, öksürük, bulantı, kusma, kas ve eklem ağrıları ile seyreden prodrom döneminden sonra akut olarak yüz, boyun ve gövdede eritematöz purpurik maküllerle ortaya çıkar. SJS'nin cilt lezyonları klasik hedef lezyonlarından farklı olarak, daha yaygın ve özellikle akral alanlarda görülen merkezinde bül ve nekroz gelişen, birleşmeye eğilimli atipik hedef lezyonları şeklindedir. Bunlar ağır perkütanöz sıvı ve elektrolit kaybına neden olabilir. Nikolski bulgusu pozitifdir. SJS'de mukozal tutulum oldukça sık görülür; oral, konjunktival ve genital mukoza yüzeyleri EMM'den daha yaygın olarak etkilenir (7, 164).

Oral lezyonlar, cilt lezyonlarından birkaç gün önce meydana gelebilir. Bukkal mukoza, palatinal mukoza ve vermillion sınırları en çok etkilenen alanlardır. Mukozal büller kolayca yırtılarak yerlerini grimsi beyaz psödomembran ile kaplı geniş düzensiz hemorajik erozyonlara bırakır. Dudaklarda görülen hemorajik krutlar karakteristiktir. SJS'nin oral lezyonları oldukça ağrılıdır, disfaji, nefes almada güçlük ve hipersalivasyona neden olur. Şiddetli olgularda farenks, larenks, solunum sistemi mukozası ile özefagus tutulumu görülebilir. Skar gelişimi sonucunda fimozis gelişebilir. Hastaların %90'dan fazlasında orta derecede ağrılı konjunktivit görülür. Sekonder enfeksiyona bağlı pürülasyon, korneal ülser, üveit, simbloferon ve kalıcı görme kayıpları olabilir (7, 26, 169).

### **Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidemal Nekroliziz Overlap**

Cilt yüzeyi ve mukozal alanların yaklaşık %10-30'unda yaygın maküller ve atipik hedef lezyonlar görülür. Klinik olarak SJS ve TEN bulgularını verir. Oral tutulum SJS'ye benzerdir (7).

### **Toksik Epidermal Nekrolizis**

TEN ilk kez 1956 yılında Lyell tarafından ağır epidermal nekrozu olan hastalarda tanımlanmıştır. TEN epidermisin dermisten yaygın şekilde ayrılması ile karakterizedir ve genellikle ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkar. SJS'den farklı olarak total vücut yüzeyinin %30'dan fazlasında deri soyulması vardır. Hayatı tehdit eden ağır deri fonksiyon bozukluğu ve mukozal tutulum ile sonuçlanır. Hastalığın yaygınlığı, TEN'in 2. derecede yüzeyel yanıklara benzemesine neden olur (71, 74).

TEN 1-3 gün süren ateş, öksürük, boğaz ağrısı, gözlerde yanma, artralji gibi nonspesifik semptomlarla, genellikle yüz ile gövdenin üst bölümlerinden başlayarak

hızla yayılan ağrılı bir döküntü ile akut olarak başlar. Döküntüler makül, geniş eritem, atipik hedef lezyonlar ve purpurik maküller şeklinde başlayıp yaygın büller halini alabilir. Bunun sonucunda geniş çaplı deri soyulmalarına neden olabilmektedir. Nikolski bulgusu sadece eritemli alanlarda pozitifdir. Bazen döküntü olmaksızın yaygın, şiddetli deri soyulması şeklinde görülebilir (72).

Mukoza tutulumu belirgindir ve ağır seyir gösterir. Sıklık sırasına göre ağız, göz, genital ve solunum sistemi mukozası ile anal müköz membranlar tutulur. %40 oranında üç mukoza bölgesi tutulumu gözlenir. Gastrointestinal tutulumla bağlı hemoraji, üriner sistem tutulumuna bağlı dizüri, respiratuvar sistem tutulumuna bağlı bronşlarda sekresyon artışı, hipoksemi, pulmoner ödem ve bakteriyel pnömoni gelişebilir. Geniş oranda epitelyal kayıp *Pseudomonas Aeroginosa*, *Stafilococcus Aereus*, gram negatif bakteriler ve *Candida Albicans* gibi bakteriyel ve fungal infeksiyonların oluşmasına zemin hazırlar ve sepsis ile sonuçlanabilir. Bu da önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Yine aşırı deri kaybından oluşan sıvı kaybı oral olarak tolere edilemez ise hipovolemi ve akut tubuler nekroz sonuçlanabilir. Prognoz kötüdür ve mortalite %30-40'lara ulaşır. Ölüm sekonder infeksiyon, respiratuvar distres sendromu, böbrek ve kalp yetmezliği sonucunda gelişir (7, 169).

### **Histopatoloji**

EM'de en erken patolojik bulgu apoptozisdir. Bazal tabakada vakuolizasyon, spongiyoz, dermoepidermal bileşim yerinde lenfosit birikimi, epidermise doğru T lenfosit ekzositozu, bazal keratinositlerin fokal likefaksiyon dejenerasyonu, eritrosit ekstravazasyonu ve süperfisyal perivasküler lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Hastalığın progresyonu ile epidermis hasarı belirginleşir. Papiller dermis genellikle ödemli ve mononükleer hücrelerle infiltredir. İmmunfloresan bulguları nonspesifiktir. Yüzeyel kan damarları çevresinde ve fokal olarak, dermoepidermal birleşim yerinde granüler IgM ve C3 depozitleri ve spesifik HSV antijenleri gözlenebilir. SJS ve TEN'in aksine EM'de geniş alanda epidermal nekroz görülmez (7, 167, 180).

SJS ve TEN'de belirgin epidermis nekrozu erken dönemde satellit nekroz ile başlar ve ileri dönemlerde tam kat epidermis nekrozuna ilerler. SJS'de melanin pigment kaybı, kolloid cisimcikleri, subepidermal bül formasyonu eşlik eder. TEN'de erken lezyonlarda apoptotik keratinositler bazal tabaka ve hemen üzerinde görülür, sonraki evrelerde subepidermal bül oluşumu, tam kat epidermis kaybı gözlenir. Dermiste

mononükleer hücre infiltrasyonu şiddetli değildir. Eozinofil görülmesi %10 hastada belirgindir. Ancak etyolojide ilaç reaksiyonu yönünde ayırıcı tanıyı desteklemez. Spongiyoz ve dermal ödem genellikle görülmez (167, 180).

**Tablo 2-10: EM ile ilişkili hastalıkların histopatolojik özellikleri (7)**

| <b>EM ile İlişkili Hastalıkların Histopatolojik Özellikleri</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>EMm ve EMM</b>                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiller dermis ve dermoepidermal birleşim yeri boyunca orta veya yoğun perivasküler infiltrat (CD4+ lenfosit ve histiyositler)</li> <li>• Dermal ödem</li> <li>• İntraepitelyal/subepitelyal veziküller ve/ veya büller</li> <li>• Apoptotik keratinositler</li> <li>• İntrasellüler ödem ile birlikte epitelyal nekroz</li> <li>• Bazal membran boyunca C3 ve fibrin birikimi ve damarların çevresinde IgM, C3 ve fibrin birikimi</li> </ul> |
| <b>SJS</b>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epidermis ve mukoz membranların tam kalınlıklı epitelyal nekrozu</li> <li>• EMm ve EMM'den daha az perivasküler dermal infiltrat (CD4+ lenfositler)</li> <li>• Ortohiperkeratoz ve spongiyoz</li> <li>• Subepidermal bül</li> <li>• Bazal membran ve damar çevresinde C3 ve IgG birikimi</li> <li>• İntersellüler ve/veya intrasellüler ödem</li> </ul>                                                                                        |
| <b>TEN</b>                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histopatolojisi SJS'ye benzerdir (epidermin dermisten ayrılması ile birlikte keratinosit nekrozu)</li> <li>• Subepidermal bül</li> <li>• EMm ve EMM'den daha az perivasküler dermal infiltrat (CD4+ lenfositler)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |

### **Patogenez**

#### **Eritema Multiforme Minör ve Eritema Multiforme Major**

EMm ve EMM'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyon ajanlara veya ilaçlara karşı gelişen immünolojik aracılı reaksiyonun, dermal-epitelyal birleşimde yoğunlaşarak cilt ve mukozal lezyonlara neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalar HSV ile ilişkili EMm ve EMM'nin altında yatan moleküler ve immünolojik

olayları ve ilaç ile ilişkili EMm ve EMM arasındaki farkların daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (185, 186). HSV ile ilişkili EMm ve EMM'yi cilt veya mukozadaki HSV-DNA parçaları başlatmaktadır. CD34+ hücreler, HSV-DNA parçalarını epitelyuma taşır ve HSV antijenlerine cevap olarak T hücreleri toplanarak interferon-gama üretimini başlatıp immün sistem aracılı epidermal hasarı meydana getirirler (13, 109, 192).

HSV ile ilişkili EMm ve EMM'ye zıt olarak ilaç ile ilişkili EMm ve EMM, CD8+ T hücre atağını ve TNF- $\alpha$ 'nın ekspresyonunu içermektedir (13, 109).

### **Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizis**

SJS ve TEN, epidermin dermisten ayrılması sonucu bül gelişimi ile birlikte epidermisteki keratinositlerin nekrozu ve apoptozis ile karakterizedir. TNF-alfa nitrik oksit gibi solubl mediatörler veya sitotoksik T hücreler gibi selüler immün hücrelerin apoptotik sürece aracılık edip etmedikleri hakkındaki tartışmalar devam etmektedir (2). SJS ve TEN'deki geniş hücre nekrozunu açıklamak için değişen ilaç metabolizması veya ilaç hipersensitivitesi reaksiyonunu da içeren birçok patogenik mekanizma öne sürülmüştür (70). SJS ve TEN hastalık spektrumunda, aktive edilmiş T lenfosit, makrofaj ve nötrofillerin, Fas/FasL apoptotik yolla oluşan doku hasarıyla ilişkili olduğu ve CD40/CD40L sisteminin, lezyonun indüksiyonu yolunda önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir (32).

### **Tanı**

EM ve bunula ilişkili hastalıklarda kesin teşhisin koyulabildiği laboratuvar bulguları bulunmamaktadır. Teşhis hastanın klinik bulguların dikkatlice incelenmesi ve hikayesi göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Lezyonel ve perilezyonel dokuların histopatolojik muayenesi bazı önemli özellikler gösterebilir, bunların karşılaştırılması Tablo 2-10'da gösterilmiştir, ancak direkt ve indirekt immunflorasan bulguları genellikle diğer vezikülobüllöz hastalıkların ekarte edilmesini sağlayamamaktadır (7).

Hastadan alınan ayrıntılı anamnez ile muhtemel tetikleyici ajanlar belirlenebilir. SJS ve TEN'de şüpheli ilaç ile yapılacak yama testi ve T lenfosit transformasyon testi faydalı olabilir. Ancak sonuçlar güvenli değildir. Ağır ilaç reaksiyonlarından sonra yapılan yama testi çalışmalarında SJS ve TEN'de hassasiyetin düşük olduğunu göstermektedir (180, 226).

EM’de spesifik laboratuvar bulgular bulunmamakla birlikte klinik ile korelasyon gösteren sedimentasyon hızının artması, lökositoz, eozinofili, hemokonsantrayona bağlı hemotokrit yükselmesi görülebilir (180).

## **Tedavi**

### **Eritema Multiforme Minör**

Kütanöz EMm vakalarında klinik hafif seyrettiği için antihistaminik ve topikal kortikosteroidler ile semptomatik tedavi yapılır. Hastalık genellikle 1-2 haftada spontan olarak gerilemektedir. Oral lezyonları olan vakalarda hastanın semptomlarını azaltmak için lokal anestezi ve antiseptik bileşikler içeren gargaralar kullanılmalıdır. Yüksek etkili topikal kortikosteroidler ve kısa süreli prednisone kullanımının oral EMm lezyonlarının kontrolünde etkili olduğu bildirilmektedir (130).

HSV ile ilişkili EMm vakalarında antiviral tedavinin klinik yararları olduğu ve rekürrensleri önlediği belirtilmektedir (124). Asiklovirin, HSV infeksiyonunun başlangıcında 5 gün boyunca günde 5 kez 200 mg olmak üzere kullanımının rekürrent HSV ile ilişkili EMm’nin önleyici tedavisinde oldukça yararlı olduğu bildirilmektedir (173). Buna ek olarak sürekli düşük doz sistemik asiklovir tedavisinin rekürrent EMm ataklarını tamamen baskılamakta ve bazı vakalarda hastalığın remisyonunu indüklemektedir. Asiklovire dirençli postherpetik EMm hastalarında valasiklovirin etkili olduğu bildirilmektedir (142). Bununla birlikte HSV ile ilişkili EMm’nin, antiviral ilaç kullanımının kesildikten sonra tekrar oluştuğu bilinmektedir. Güneş koruyucuları ve çinkofosfat solüsyonları, kütanöz HSV infeksiyon alanlarına relaps önlemek için uygulanmalıdır (27, 30).

### **Eritema Multiforme Major, Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekrolizis**

EMM, SJS ve TEN’in yaygın kütanöz ve mukozal lezyonlarının tedavisi genellikle multidisipliner sistemik tedaviyi gerektirmektedir. Tetikleyici faktörün tespit edilmesi önemlidir. Şüpheli ilacın alınımı sonlandırılmalı, etken infeksiyon olarak düşünülüyorsa antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Genellikle deri tutulumunun %30’dan fazla olduğu vakalarda hasta yoğun bakım şartlarında ve yanık ünitelerinde tedavi edilmelidir (173). Kan, idrar, deri ve mukoza lezyonlarından kültür alınmalı ve profilaktik antibiyotik başlanmalıdır. Deri lezyonlarına ıslak pansumanlar,

antibakteriyel ajanlar uygulanmalı sıvı kaybı ve infeksiyon riski en aza indirilmelidir (7, 180). Sistemik steroidlerden metilprednizolon 80-120 mg olmak üzere erken dönemde başlanmalı yeri deri lezyonları çıkışı duruncaya kadar devam edilmeli, çıkış durduğunda doz azaltılıp hızla kesilmelidir. Ancak steroid kullanımına bağlı sekonder infeksiyon, epidermis kaybının yaygın olduğu vakalarda mortaliteyi ve morbiditeyi artırmaktadır. Ayrıca bazı çalışmalarda IVIG'in tedavide etkili olduğu da gösterilmiştir (180).

### **2.1.6. DENTAL MATERYALLER İLE İLİŞKİLİ LİKENOİD REAKSİYONLAR**

Fernström ve ark. dental amalgamdan salınan civa bileşiklerine karşı gelişen tip 4 allerji ile OLP arasında bir bağlantı olduğunu bildiren ilk araştırmacılardan biridir (66). Ancak yapılan diğer çalışmalardan sonra idiyopatik OLP ile dental materyaller ile ilişkili likenoid reaksiyonun (DMİLR) iki farklı hastalık olduğunu desteklemektedir (64, 150, 153, 202). DMİLR terimi, dental materyaller ile kontakt alanda meydana gelen OLP lezyonlarına benzer klinik ve histopatolojik özellikler gösteren kontakt allerji, irritasyon veya lokal toksik etki ile gelişen lezyonlara verilmektedir (153, 100).

#### **Epidemiyoloji**

DMİLR'nin klinik ve histopatolojik olarak OLP ile benzerlik göstermesi ve teşhis kriterlerini tam olarak tanımlanmamış olması nedeniyle epidemiyolojik veriler bulunmamaktadır. Lygre ve ark.nın dental materyallere karşı reaksiyonları bildirdikleri çalışmada klinik takiplerin yapıldığı hastaların intraoral muayeneleri sonucunda %13'ünde likenoid reaksiyonlar tespit etmişlerdir (131). Garhammer ve ark. dental alaşımlara karşı gelişen lokal yan etkileri inceledikleri çalışmada %6 oranında DMİLR tespit etmişlerdir (73).

#### **Etyoloji**

Diş hekimliğinde kullanılan materyaller organik ve inorganik yapıda olup geniş bir spektrumdan seçilir. Çok büyük çeşitliliğe sahip olan bu dental materyaller ağız epiteli, bağ dokusu, diş sert dokuları veya kemikle temas halinde olan uygulamalarda kullanıldıkları için biyouyumlulukları büyük önem taşımaktadır. Biyouyumluluk, spesifik durumlarda uygun konak cevabı gösterebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır. Bazı durumlarda en uygun konak cevabı, cevabın hiç olmamasıdır. Bir başka deyişle kullanılan materyal non-toksik, non-irritan ve non-karsinojenik olmalıdır. Kullanılan dental materyalin bileşimi ile mikroyapısı, korozyonu ve element salınımı, materyal bileşimlerinin biyouyumluluk ile ilişkili özellikleridir.

Materyallerden ağız boşluğuna elementlerin salınımı biyouyumlulukdaki en önemli faktördür, çünkü en olumsuz biyolojik etkiler element salınımı ile ilişkilendirilmiştir (215).

DMİLR'nin %97'si amalgam dolgular ile ilişkilidir. Amalgam ile ilişkili gelişen OLR'nin civadan kaynakladığı düşünülmektedir. Amalgam bileşiklerinden civa salınımı dissolüsyon (Bozulma), evaporasyon (Buharlaştırma), korozyon veya degradasyonunun diğer formları sonucunda görülmektedir. Salınan civanın oral yumuşak dokular tarafından alındığı (20) ve bazı hastalarda lokal toksik ve allerjik etkiler sonucunda OLR'nin geliştiği bildirilmektedir (20, 98, 100). Bir klinik çalışmada Pecegueri ve ark., 10 yıldır OLR'si olan hastanın, amalgam dolgusunun değiştirilmesiyle şikayetlerinin gerilediğini bildirmiştir. Bu olgudan sonra retrospektif olarak OLR tanısı alan 21 hastayı tekrar değerlendirmiş ve bunların 8'inde değişik metallere karşı duyarlılık bildirmişlerdir (153).

DMİLR'nin belirtilerinin materyallerin oluşturduğu kontakt allerji, irritasyon veya lokal toksik etki ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle OLR'nin etyolojisi bazı hastalarda kronik irritasyonun oral bulgusu olarak görülürken bazılarında gecikmiş hipersensivite reaksiyonunun klinik sonucu olarak da görülebilmektedir. Allerjik kontakt lezyonlar lenfosit aracılı gecikmiş tipte hipersensivite reaksiyonu olarak görülmekte ve bu önceden aynı kimyasallar ile sensitizasyonu gerektirmektedir (100). Bir çalışmada Massone ve ark. nikel, kobalt ve potasyum dikromatın sensitizer olduğunu ve beraberinde belirgin seviyelerde pozitif reaksiyonların bulunduğunu göstermişlerdir (134). Ancak irritan kontakt lezyonlar, kimyasallarla primer kontakt sonucu gelişen lokal inflamasyondur ve lenfosit aracılı değildir. Kronik toksik reaksiyon ise toksik ajanının düşük konsantrasyonlarda uzun zaman periyodu içinde tekrarlayan veya sürekli etkisi ile tespit edilebilir. Bu reaksiyonlar genellikle toksik ajan ile kontakt alanında lokalizedir. Kronik toksik reaksiyonlar oral mukozanın restorasyonlarla direkt kontakta olduğu alanlarda görülebilir (101). Klinik olarak lokalize toksik reaksiyonların kontakt allerjik reaksiyonlardan ayrılması oldukça zordur. Teşhis genellikle negatif patch testine dayanır (187).

Dental restorasyonlar ile ilişkili lezyonların diğer bir nedeni immünolojik veya restorasyon yüzeyinde plak birikimine karşı oluşan toksik reaksiyondur. Bu lezyonlar

oral hijyen iyileştirildikten sonra ortadan kaybolmaktadır (92). Buna benzer ilişki gingival OLP lezyonlarında da gösterilmiştir (90).

Dunche ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında cıvaya duyarlandırılmış farelerin ve normal farelerin oral mukozalarına amalgam dolgu maddesi uygulanmışlardır. Deney hayvanlarının yanak mukozalarının bir tarafına cıva içeren, diğer tarafına cıva içermeyen amalgam dolgu maddesi implante edilmiştir. Her iki gruba amalgam serisi ile yama testi yapılmıştır. Yirmi gün sonra hayvanların %96'sında oral mukozasında beyaz plak oluşumu görülürken, yama testi ile amalgam veya inorganik cıvaya karşı %25 oranında duyarlılık bulunmuştur. Sonuç olarak hayvan deneylerine göre, cıva duyarlılığının OLR oluşumunda çok önemli olmadığı vurgulansa da, ufak bir hasta grubunda yama testinin faydalı olabileceği öne sürülmüştür (48).

Amalgam dolgu maddeleri direkt kontakt etki dışında, emilim yolu ile uzak bölgelere taşınarak da likenoid reaksiyon oluşturabilirler. Yanağında likenoid papülü bulunan bir hastada amalgam dolgu maddesinin çıkarılmasıyla lezyon 4 ay içinde spontan olarak gerilemiştir. İlginç olarak hastanın aşırı yorgunluk, depresyon gibi şikayetleri düzelmiştir. Hastanın oral sekresyonunda ölçülen cıva düzeyleri 5 ay sonra %40 oranında azaldığı bildirilmektedir (154).

Birçok çalışma amalgam dışında kompozit, dental akrilik ve metal alaşımlarına karşı gelişen kontakt hipersensivite reaksiyonlarının klinikte OLR olarak görüldüğünü bildirmektedir (14, 127).

Dental restorasyonlarda çeşitli malzemeler kullanılmakta ve literatürde allerjik reaksiyonlar ile dental restoratif materyaller arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu yayınların çoğu metal içeren dental materyallerin oral mukozadaki allerjik reaksiyonlarına değinmiştir (15, 108, 150, 153) ve topografik olarak dental restorasyonlar ile ilişkili likenoid lezyonlarda kontakt allerji %67.8 olarak bildirilmektedir (117).

### **Klinik Özellikleri**

DMİLR, beyaz çigilenme, eroziv, eritematöz ve plak form gibi çok çeşitli klinik özellikler gösterebilir. Bukkal mukoza ve dilin lateral kenarları en sık etkilenen alanlardır, bazı vakalarda dişeti, dudak ve ağız tabanı da etkilenmektedir. Lezyonlar tamamen veya parsiyel olarak amalgam restorasyonlar ile kontakta veya kontakta

olmayan bir alanda bulunabilir. Bu nedenle genellikle unilateraldir. Klinik özellikler OLP ile ileri derecede benzerlik gösterir. Ağrı, ağız veya dil yanması, metalik veya kötü tad, ağız kuruluğu, yemek yemede zorluk ve semptomları baharatlı yiyeceklerle artması genellikle bildirilen subjektif şikayetlerdir. Hastaların semptomları hafiften ağıra kadar değişkenlik gösterebilir. Ancak allerjik cevap ile metalik tat veya ağız kuruluğu gibi bazı lokal oral şikayetleri birbirine bağlamak zordur (92, 100).

Henriksson ve ark. klasik OLP görünütüsünün –tüm bukkal mukozayı ve bazen dilin lateral yüzeylerini etkileyen yaygın retiküler bilateral lezyonlar- amalgam restorasyonlar ile ilişkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir (87).

Bolewska ve ark (21) ile Warvfinge ve Larsson (214) oral kavitede yan etkileri ortaya çıkarmak için oral mukoza ile dental restorasyonunun mutlaka kontakta bulunması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak eğer allerjenler restorasyonun içinden çözünür ve tükürüğün içine yayılırsa mukozal lezyonların kontakt alanları aşabileceği de belirtilmektedir (117).

### **Patogenezi**

DMİLR'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Daha önceleri dental materyallere karşı hipersensivite sonucunda gelişen likenoid reaksiyonlar galvanik reaksiyonlara bağlanmaktaydı. Ancak son bulgular, lezyonların civa veya amalgama karşı gelişen hücre aracılı kontakt hipersensivite cevabı sonucunda uzun dönem materyallere maruz kalmış yatkın bireylerde ortaya çıktığını göstermektedir. Normal popülasyonda %2-4 (148) arasında olan civa ya karşı hipersensivitinin OLR'de %16-62 (21, 127, 137) olması bu hipotezi destekler niteliktedir. Oral mukoza ile kontakta olan dental materyaller, korozyon ile civa, diğer metal tuzları ve korozyon ürünlerinin salınımını yaparak bazal keratinositlerin antijenitesini değiştirebilirler ve bunlar hücre aracılı immün hasar için hedef haline gelirler (196, 201) .

Dental materyallere karşı kontakt allerji, tip IV geçikmiş hipersensivite reaksiyonudur. Tip IV hipersensivite hücre aracılı immunité, özellikle makrofaj ve antijene (haptén) karşı duyarlanmış T lenfositleri içermektedir, ancak dental materyallerden salınan civa veya diğer metalik hapténlerin immün reaksiyonu başlatacak nitelikte olup olmadıkları henüz bilinmemektedir (196, 201) .

## Histopatoloji

Likenoid doku reaksiyonunun histolojik özellikleri; OLP ile OLR'nin teşhisini karakterize ederken, oral mukozayı etkileyen diğer erozif ve ülseratif hastalıklar ile malignitenin ekarte edilmesini sağlamaktadır. Ancak amalgam ile ilişkili OLR'nin OLP'den ayrılmasında kabul edilmiş kriterlerin bulunmaması nedeniyle bu iki durumun birbirinden tek başına histopatoloji ile ayrılması sadece kabul edilmiş kriterlerin bulunmaması değil aynı zamanda birçok vakada teşhisin klinik, histolojik ve deri yama testi gibi özel incelemelerin kombinasyonu ile yapılması gerektiğinden oldukça zordur (202).

Thornhill ve ark. ın yaptıkları çalışmada 5 oral patoloğdan 12 OLP vakası ile 12 amalgam ile ilişkili OLR vakasını histopatolojik olarak teşhis etmeleri istenmiş, sonuçta OLP ile amalgam ile ilişkili OLR'nin birbirinden ayrılmasın patoloğlar arasında bireysel farklılıkların bulunduğu ve patoloğların hiçbirinin vakaların tümünü doğru teşhis edemedikleri belirlenmiştir (202).

Amalgam ile ilişkili OLR'de; tüm veya bazı alanlarda derinden yüzeyele doğru giden inflamatuvar infiltrat ve fokal perivasküler infiltrat ile bağ dokusunda plazma hücreleri ve nötrofiller bulunabilir, ancak bu özellikler OLP'de bulunmamaktadır. Bu nedenle amalgam ile ilişkili OLR'nin OLP'den ayırt edilmesinde epitelyal değişikliklerden çok bağ dokusundaki infiltratın karakteristiği daha çok önem taşımaktadır. Ancak bu karakteristik özellikler amalgam ile ilişkili OLR'nin OLP'den ayırt edilmesinde kullanılırken kandida enfeksiyonunun varlığı ve ülserasyonlar ekarte edilmelidir, çünkü bu iki durumda nötrofil ve plazma hücrelerinin kümelenmesine neden olabilmektedir (202).

## Tanı

LİR, DMİLR, SLE ve GVHH'nda oluşan lezyonlar, OLP lezyonları ile klinik ve histopatolojik olarak ileri derecede benzerlik gösteren ve klinik seyri, tedavileri ile prognozları farklı olduğundan klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır (135, 148, 153, 157, 189, 190, 202). Ancak günümüzde bu iki hastalığı birbirinden ayıracak güvenli bir metod henüz yoktur (157, 202). Eğer OLR'e neden olan faktör bilinir ve bu faktör ortadan kaldırılırsa lezyonda klinik düzelme sağlanırken, buna aksine OLP'li hastaların yıllarca takip edilmesi ve palyatif bakımın

sağlanması gerekmektedir ve buna ek olarak OLP'nin tartışmalı malign transformasyon riski önem taşımaktadır (91, 185, 186).

1978 yılında DSÖ oral prekanseröz lezyonlardan OLP teşhisi için hem klinik hem de histopatolojik kriterler belirlemiştir. Ancak bu özelliklerin OLP nin teşhisinde geçerliliği test edilmemiş ve OLP ile OLR veya Amalgam ile ilişkili OLR' nin histolojik açıdan birbirinden ayıracak kriterler üzerinde tam karara varılamamıştır. Thornhill ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, amalgam ile ilişkili OLR ile OLP'nin teşhis için histolojik kesin farklılıkların olmadığını doğrulamaktadır (202).

Günümüzde DMİLR tanısı; klinik görünüm, hasta hikayesi, OLP veya OLR'yi öneren histopatolojik sonuç, pozitif yama testi ve lezyon ile dental restorasyonun arasındaki anatomik ilişkiye dayanmaktadır (117). Yama testinin teşhis aracı olarak klinik değeri hakkında tartışmalar bulursa DMİLR'ların teşhisi için endikasyonu bulunmaktadır (187).

### **Tedavi**

DMİLR'de restorasyonların değiştirilmesiyle lezyonların çoğu ortadan kalkmaktadır. Amalgamın sökülmesi sırasında yerleştirilmesinden daha fazla civa buharı ortaya çıktığı belirtilmektedir (33). Bu nedenle amalgam dolguların sökülürken rubber dam kullanımı, kuvvetli bir aspirasyon ve su soğutmasının kullanılması gerekmektedir (100). Amalgam restorasyonları değiştirilen hastaların %90'ında tamamen iyileşme veya belirgin iyileşme görülmektedir. Bu iyileşme restorasyon değiştirildikten 1 hafta ila 3 ay arasında tespit edilmektedir (99, 117).

En iyi iyileşme restorasyonlar ile kontakta olan lezyonlarda görülürken, en zayıf iyileşme de kontakta olmayan lezyonlarda görülmektedir (87).

Pozitif yama testi sonucu ile restorasyon değiştirildikten sonra DMİLR'nin iyileşmesi arasında kısmen bir ilişki vardır, amalgam restorasyonlar değiştirildikten sonra pozitif patch testi sonucu olanların %90'ında ve negatif sonucu olanların %68'inde iyileşme görülmüştür (99). Skoglund ve ark. patch testi pozitif ve negatif olan vakalar arasında iyileşme oranında herhangi bir farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir (187). Laine ve ark. ise yama testi pozitif olanlarda %45.2 ve yama testi negatif olanlarda %20 oranında iyileşme tespit etmişlerdir (117). Pozitif yama testi sonuçlarına sahip hastalardaki yüksek iyileşme düzeyine karşın negatif yama testi sonuçlarına sahip

hastalardaki anlamlı yüzde, yama testinin amalgam restorasyonların değiştirilmesinde indikatör olarak kullanımının bir takım limitlere sahip olduğu görüşünü desteklemektedir (99).

## **2.2. ALERJİK KONTAKT DERMATİT**

Kontakt dermatit, kaşıntılı, akut fazında eritem, ödem ve vezikül oluşumu; kronik fazında ise skuam, likefaksiyon, hiperkeratoz ve fissür-ragad oluşumu ile karakterize derinin polimorf yapıda inflamasyonudur. Alerjik kontakt dermatit, önceden duyarlanmış deriye allerjenin tekrar temas etmesi ile ortaya çıkan gecikmiş tip hipersensivite (Tip IV) reaksiyondur. Alerjen madde ile ilk temas sonrası organizmada bu allerjenlere karşı duyarlılık gelişir. Duyarlılık gelişme süresi ortalama olarak 14-21 gündür. Duyarlanmış organizmada allerjenin tekrar teması ile genellikle 24-48 saat sonra dermatit olarak ortaya çıkar (17).

Oral mukoza primer iritanlara ve allerjenlere daha dirençlidir. Tükürük ile sürekli yıkanan oral mukozada iritan ve allerjen maddeler hem dilüe edilmekte hem de hızlıca uzaklaştırılmaktadır. Hareketli protezler, kuron ve köprü protezleri, protez yapıştırıcıları, dolgular, diş macunları, ağız gargaraları, yiyeceklere ilave edilen renk maddeleri, ilaçlar (antiseptikler, antibiyotikler, anestezikler) en sık allerjik stomatite neden olan maddelerdir. Diş hekimliğinde kullanılan materyallere karşı görülen allerji daha çok materyal ile temas eden yerlerde kontakt dermatit olarak görülen Tip IV allerji reaksiyonları olmakla birlikte Tip I de görülmektedir (17, 224).

### **Tanı**

Alerjik dermatit tanısında yama testi uygulanması değerli bir metoddur. Yama testi, hikayesi ve klinik görünümü ile kontakt dermatit düşünülen olgularda şüphelenilen allerjenlerin iritasyon oluşturmayacak konsantrasyonlarda deri üzerine uygulanması esasına dayanan in vivo bir tanı yöntemidir. Yama testi, doğru uygulandığında kontakt duyarlanmayı ortaya çıkaran bilimsel bir prosedürdür (151).

## Yama Testi

Yama testi ilk kez 1896 yılında Jadassohn tarafından tanımlanmış, bazı maddelere intoleransı olan hastaların derisine bu maddeleri (iyot veya civa tuzları) uygulayarak kontakt dermatiti oluşturmuştur. Daha sonra Bloch, Jadassohn'un fikrinden yola çıkarak 7 maddeden oluşan ilk standart yama testi serisini geliştirmiştir (222).

Yama testinde amaç, duyarlanmaya yol açtığı süphelenilen kontakt allerjenleri irritasyon oluşturmayacak konsantrasyonda ve sürede uygun taşıyıcı ajan yardımıyla sağlam görünümlü deriye uygulayarak eritematöz-ekzamatöz reaksiyonlar oluşturmaktır (151).

## Yama Testi Endikasyonları (151)

1.Etyolojisinde ekzama tipinde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarından süphelenilen durumlar:

- Alerjik ekzamatöz dermatit
- Fotoalerjik kontakt dermatit
- Alerjik kontakt stomatit

2.Bazı ilaç reaksiyonları:

- Fiks ilaç erüpsiyonları
- Makülopapüler ya da eritema multiforme benzeri ilaç reaksiyonu (sülfonamid, prometazin, kliokinol, etilendiamin vb ile)
- Progresif pigmente prupurik dermatoz tipinde ilaç reaksiyonları (sıklıkla ilaçların içindeki Peru balzamu ve proflavine bağlı olarak)

3.Ekzamatöz olmayan tipte kontakt deri reaksiyonları:

- Ürtikeryal, eritema multiforme benzeri reaksiyon (en sık ağaç ve bitkiler, topikal ilaçlar, çeşitli kimyasal maddelerle)
- Progresif pigmente dermatoz tipi reaksiyon (ilaçlar dışında sıklıkla lastik bileşenleri, boyalar, ham yün temasına bağlı olarak)
- Diğer: Liken planus benzeri, likenoid reaksiyon, büllöz, nodüler, papüler reaksiyonlar

4.İmmunolojik tipte kontakt ürtikerde yardımcı tanı testi olarak

### **Yama Testinin Kontrendikasyonları**

Kesin kontrendikasyonları yoktur, aşağıda belirtilenler rölatif kontrendikasyonlardır (151, 222):

1. Gebelik
2. Yenidoğan ve küçük çocukluk dönemi
3. Test yapılacak deri bölgesinin sağlam olmaması
4. Yaygın veya bir alana sınırlı akut ekzema olması
5. Günde 15mg ve üzerinde prednizolon eşdeğeri kortikosteroid kullanımı
6. İmmünsüpresif ilaç kullanımı
7. Mentrüasyon

### **Metod**

Test edilecek alerjen maddeler alüminyum test odacıklarının yarısını dolduracak şekilde yerleştirilip, numaralandırılır ve hipoallerjenik flaster ile yapıştırılır (68).

Piyasada bulunan başlıca test flasterleri Leuko-Test, Al-Test, Protest, Silverpatch test, Finn Chambers on Scanpor , IQ Chambers ve Van Der Band Chambersdır. Van Der Band Chambers ve IQ Chambers kare şeklinde plastik odacıklardan oluşur; böylece iritan reaksiyon kare şeklinde görünürken, allerjik reaksiyonun yuvarlak biçimde ortaya çıkması ayırımda kolaylık sağlar (68).

Bir maddeye karşı duyarlılık tüm vücut derisinde meydana geldiğinden teorik olarak her yerde yapılabilir. Ancak yama testi için en çok tercih edilen bölge sırtın üst kısmıdır. Bu bölge Langerhans hücrelerinde zengin olması, geniş allerjen serilerinin uygulamaya imkan vermesi nedeniyle tercih edilmektedir. Bölge flasterin yapışkanlığının etkilenmemesi için temiz, kuru ve tüysüz olmalıdır (68, 222).

### **Test Yapılan Hastaya Uyarılar**

Test yapılan hastaya hem sözlü hem de yazılı olarak aşağıdaki hususlara dikkat etmesi konusunda bilgi verilir (68):

- Flasterin gevşeyip düşmesine neden olacak fazla hareketten, uzun süre sırt üstü yatmaktan, sırtını bir yere sürtmekten, spor yapmaktan, banyo yapmaktan ve sırtını güneşe göstermekten sakınmak
- Flasteri kesinlikle açmamak
- Test yerinde çok fazla acıma, yanma, kaşıntı olursa, randevu gün ve saatinden önce test yapan doktora başvurmak
- Test süresince zorunlu haller dışında test yapan doktora danışmadan hiçbir ilaç kullanmamak
- Test yapıldıktan 48 saat ve 96 saat sonra randevu saatinde testin okunması için mutlaka gelmek
- Test yerinde haftalar sonra kaşıntı, kızarıklık ortaya çıkarsa testi yapan doktora başvurmak

### **Testi Uygulama Süresi ve Okuma Zamanı**

Test için uygun konsantrasyonda hazırlanmış allerjenler duyarlı kişilerin derisine okluzyon yapılarak 24-48 saat uygulandığında, reaksiyonu başlatmak için yeterli miktarda allerjen emilimi olmaktadır. Bu nedenle yama testinde test üniteleri 48 saat deriye uygulanmakta ve sonra çıkarılmaktadır. Uygulama süresi Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) tarafından da 48 saat olarak belirlenmiştir (151, 222).

Çeşitli kaynaklara göre yama testi değerlendirilmesinin ideal şekli iki kez ve 48. ile 96. saatlerde yapılmasıdır (68, 222). Flasterler çıkarıldıktan en az 20-30 dakika sonra test okunmalıdır. Bu süre flasterler çıkarıldıktan sonra oluşan travmatik eritemin ve hafif folikülün iritasyonlarının gerilemesi için zaman tanınmış olur. Geçici olan bu eriteme karşılık, esas allerjik reaksiyondan dolayı oluşan eritem saatler ve günler sürer. Daha sonra test alanında saptanan reaksiyonlar kayıt edilir. İkinci okumada test alanı değerlendirilerek kesin sonuçlar saptanır. Pozitif reaksiyon veren allerjenler varsa

bunları içeren maddelerin listesi hastaya verilir ve hastanın mevcut lezyonları ile uyumluluğu araştırılır (151).

### **Reaksiyonun değerlendirilmesi**

Yama testinin okunması, okuyucunun yorumuna bağlı olmayıp, görülen reaksiyonun derecelendirilmesi ile yapılmalıdır. ICDRG tarafından önerilen değerlendirme kriterleri aşağıdaki gibidir (151, 222):

- Reaksiyon yok
- ?+ Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde zayıf, leke şeklinde hafif eritem
- + Hafif pozitif reaksiyon: Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/ birkaç papül
- ++ Kuvvetli pozitif reaksiyon: eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül, vezikül
- +++ Şiddetli pozitif reaksiyon: Kuvvetli eritem, infiltrasyon, birleşen veziküller
- İR Değişik tiplerde iritan reaksiyon
- NT Test edilmedi

Pozitiflik derecesinin duyarlanmanın şiddetini gösterdiğine dair bir kanıt yoktur (151).

Yama testi değerlendirilirken en önemli nokta allerjik ve iritan test reaksiyonları arasında ayırım yapabilmektir. Bazen klinik ve histopatolojik olarak bile kesin ayırım yapılamayabilir, hatta allerjik ve iritan reaksiyonlar birarada bulunabilir. Klinik olarak allerjik ve iritan reaksiyonu ayırmayı kolaylaştıran bazı özellikler tablo 2-11'de gösterilmiştir (121, 151, 222).

**Tablo 2-11: Allerjik ve İritan Reaksiyonların Sonuçlarının Karşılaştırılması**

| <b>Allerjik Reaksiyon</b>                                                                                                                                                                                                 | <b>İritan Reaksiyon</b>                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınırları belirsizdir.                                                                                                                                                                                                    | Keskin sınırlıdır.                                                                                                                                                                             |
| Çevreye doğru yayılarak testin kenarlarını aşabilir.                                                                                                                                                                      | Testin kenarlarını aşmaz.                                                                                                                                                                      |
| Veziküler, ekzematöz, polimorf bir reaksiyondur.                                                                                                                                                                          | Endürasyonsuz eritem görülür, üniform bir reaksiyondur.                                                                                                                                        |
| Genellikle kaşıntı vardır.                                                                                                                                                                                                | Acıma ve yanma vardır, kaşıntı yoktur.                                                                                                                                                         |
| Reaksiyon uzun sürelidir.                                                                                                                                                                                                 | Reaksiyon kısa sürelidir.                                                                                                                                                                      |
| Yavaş başlayan, şiddeti giderek artan “crescendo” reaksiyon vardır. 2. gün okunduğunda şüpheli pozitif saptanan bir reaksiyon 4. gün hala devam ediyorsa veya şiddeti artmışsa allerjik reaksiyon olarak değerlendirilir. | Şiddetli başlayan, şiddeti giderek azalan “decrecendo” reaksiyon vardır. 2. gün okunduğunda şüpheli pozitif saptanan bir reaksiyon 4. gün kaybolduysa iritan reaksiyon olarak değerlendirilir. |
| Sadece duyarlanmış şahıslarda görülür.                                                                                                                                                                                    | Normal şahıslarda %20’den fazla pozitif olabilir.                                                                                                                                              |

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma kapsamına Nisan 2007 ile Ocak 2008 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran en az üç aydır dental materyaller ile ilişkili OLL'si olan, yaşları 24 ile 77 arasında değişen 34'ü kadın ve 17'si erkek, toplam 51 hasta dahil edildi. Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Yerel Etik Kurulunun 25.04.2007 tarihli, 04 sayılı toplantısında onaylanarak gerçekleştirilmiştir.

##### 3.1.1. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Herhangi bir veya daha fazla dental restorasyonu bulunan ve bunlarla ilişkili OLL'nin topografik olarak klinik teşhisi yapılabilen hastalar (OLL'ler retiküler, plak, papüller, atrofik, erozif ve büllöz formda olabilir)
- 18 yaşından büyük olan hastalar

##### 3.1.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

- Teşhis edilmiş GVHH'si bulunanlar
- Teşhis edilmiş SLE hastalığı bulunanlar
- Lokal veya sistemik kortikosteroid kullananlar
- Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyenler
- Hamile olan hastalar

#### 3.2. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hasta seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce sözlü olarak araştırma yöntemi anlatıldı ve her hastanın “Gönüllü Bilgilendirme Formu” nu (Form 1) okuması istenerek hastaların çalışmaya katılımları için yazılı onayları alındı. Yazılı onayları alınan hastaların bilgileri “Araştırma Formu” na (Form 2) kaydedildi. Oral muayene sonucunda OLL ön tanısı alan hastalardan oral mukozasındaki lezyonlu bölgesinden sürüntü örneği alınarak, bu örneklerde lezyonda candida varlığı araştırıldı ve Candida albicans dışı Candidalar tanımlandı. Hastalara

uygun antifungal tedavi uygulanarak, kandida infeksiyonu biyopsi işlemi öncesi ekarte edildi. Biyopsi işleminde alınacak doku örneği, retiküler lezyonların tek başına bulunduğu alanlardan tercih edildi ve örnekler histopatolojik açıdan incelendi. Vakalardan kan örnekleri; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, glukoz, ANA, kompleman C3 ve CRP tayini için periferik kandan toplandı. Hastaya dental seriyi içeren yama testi uygulandı. Dental materyallere karşı alerjisi tespit edilen vakalarda hastalara restorasyonların değiştirilmesi önerildi. Kabul eden vakalarda restorasyonlar değiştirildikten 1. ve 3. ayda lezyonların klinik kontrolü yapılarak, klinik sonuçları değerlendirildi.

### **3.3. YÖNTEM**

#### **3.3.1. ANAMNEZ VE KLİNİK DEĞERLENDİRME**

Çalışmamızda kullandığımız araştırma formu Form 2’de gösterilmiştir. Bu forma hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitim durumu, hastalık süresi, sistemik hastalıklar ile birlikteliği, sistemik veya lokal ilaç kullanıp kullanmadığı, allerji hikayesi, ailesinde benzer hastalık öyküsünün bulunup bulunmadığı ve OLL’ye bağlı şikayetleri kaydedildi. Hastaların OLL’lerinin klinik formu, lokalizasyonu ve dental restorasyonlar ile komşuluğu çekilen ağız içi fotoğrafları ile arşivlendi.

#### **3.3.2. MİKOLOJİK İNCELEMELER**

Hastanın lezyonlu bölgesinden sürüntü örneği alındı. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Mikoloji BD laboratuvarı'na transport besiyerinde gönderilen ağız sürüntüsü örnekleri, Sabouraud dekstroza agar besiyerine ekilerek 28 °C ve 37°C' de on gün süreyle inkübe edildi. İzole edilen mayaların identifikasyonu için %1 Tween 80'li mısır unlu jelozda morfolojik görünüm, germ tüpü testi yapılarak *Candida albicans* tanısı konuldu. API ID 32 C identifikasyon kiti yardımı ile *Candida albicans* dışı Candidalar tanımlandı.

#### **3.3.3. BİYOPSİ UYGULAMASI**

Her hastadan oral mukozalarındaki OLL’lerinden 5mm.lik punch biyopsi aleti ile doku örneği alındı. Yara yeri 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. Alınan parçalar %10’luk formol içerisinde incelenmek üzere İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji ABD laboratuvarına iletildi.

### 3.3.4. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME

Formalin fikse (48 saat) örnek doku kasetlerine konularak ototeknikonda takibe alındı. Ardından dokular parafine gömüldü ve oluşan her parafin bloktan ise 3-4 µm kalınlıkta dörder kesit hazırlandı. Bu kesitlerden birisi Hematoksilen ve Eozin (H&E) histokimyasal boyası ile aşağıdaki şekilde boyandı. Diğer kesitlerden biri PAS, diğeri Giemsa histokimyasal boyaları ile boyandı, son kalan lam ise olası bir teknik sorunda kullanılmak üzere yedeklendi.

#### H&E Boyama Yöntemi

1. Etüv: Parafin bloklardan alınan kesitler 60°C etüvde 30 dakika boyunca deparafinize edildi.
2. Xylen: Xylen ile kimyasal olarak da deparafinize edildi (10 dip).
3. Aseton ve Alkol: Xylenli doku kesitleri suya indirgemek için yüksek konsantrasyonlu alkolden düşük konsantrasyonlu alkole doğru çalkalamak suretiyle suya getirildi (10 dip).
4. Su: Su ile hidrate edildi (10 dip).
5. Hematoksilen ile 5 dakika süre boyunca hücrelerin çekirdek ve çekirdekçik gibi organellerinin boyanması sağlandı.
6. Su ile boyanın fazlası alındı.
7. Asit alkol solüsyonuna batırarak dokuda bulunan eritrositler parçalanıp dokudaki artefaktlar temizlendi.
8. Amonyaklı su: Blue-ing dediğimiz aşamada dokular bazik bir ortamda 1 dakika botunca bekletilerek morarmaları sağlandı.
9. Su:tekrar temizleme işlemi yapıldı.
10. Eozin: 1 dakika bekletildi. Hücre sitoplazma boyandı.
11. Su:tekrar boyanın fazlası alındı (10 dip).
12. Alkol-Aseton: Dokudaki suyu uzaklaştırma için yapılan bu dehidrasyon aşaması10 dip yapıldı.
13. Etüv: Dokular ısı yoluyla dehidrate etildi (1-2 dakika).

**14. Xylen:** Dehidrate edilen kesitlerin parlaklık kazanması ve kapama işlemi için hazırlık aşamasıdır (1-2 dakika).

**15. Kapama:** kesitler entellan ve lamelle kapatıldı.

Tüm mikroskopik incelemeler Olympus BX50'de yapıldı. Elde edilen sonuçlardan Nikon E4500 dijital kamera kullanılarak, 1024x768 piksel alan ve yüksek rezolüsyon modunda yapılan fotoğraflama ile resim örnekleri alındı.

### **3.3.5. HEMATOLOJİK İNCELEMELER**

Hastadan kan örnekleri; tam kan sayımı için 2ml, eritrosit sedimentasyon hızı için 1.6ml, ve glukoz tayini için 5ml olmak üzere periferik kandan toplandı.

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Merkez Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan Coulter LH 750 cihazında tam kan sayımı, ERLİNE AR cihazında eritrosit sedimentasyon hızı ve Glucose GOD-PAP cihazında glukoz çalışıldı.

### **3.3.6. İMMUNOLOJİK İNCELEMELER**

Hastadan kan örnekleri; ANA, kompleman C3 ve CRP tayini için 5ml olmak üzere periferik kandan toplandı. ANA, kompleman C3 ve CRP çalışması için serumlar ayrıldı ve çalışılana kadar -80°C'de saklandı

Kompleman C3 ve CRP İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Viroloji ve Temel İmmunoloji BD'nda mevcut olan nefelometri cihazında çalışıldı (BNII).

ANA ise İFA yöntemiyle çalışıldı.

1. 790µl PBS ve 10µl serum dilue edilir.
2. Hep\_2 ile kaplı lamaların üzerine hasta serumları konuldu.
3. Her antikor için aynı şartlarda negatif ve pozitif kontrol çalışıldı.
4. 30 dakika oda ısısında karanlık ve nemli ortamda inkübe edildi.
5. 5 dakika PBS ile yıkandı (Burada amaç bağlanmayan antikorların ortamdan uzaklaştırılmasıdır).
6. Lamalar üzerindeki dokulara zarar vermeyecek şekilde kurulandı. Üzerine floresan işareti anti-insan IgG'si damlatıldı.

7. 30 dakika oda ısısında, karanlık ve nemli ortamda inkübe edilir.
8. 5 dakika PBS ile yıkanır (Burada amaç bağlanamayan immünglobulinleri ortamdan uzaklaştırılmasıdır).
9. Kapatma solüsyonu damlatılıp üzerine lamel kapatıldı.
10. Floresan mikroskopta negatif ve pozitif kontrollere göre değerlendirildi.

### 3.3.7. YAMA TESTİ

Çalışmamızda kullanılan Dental Seri test maddeleri Chemotechnique Diagnostic (Malmo, Sweeden) firmasından ithal edilen allerjenler olup, bunların isimleri ve bulunduğu yerler Tablo 12’de gösterilmektedir. Bu liste yama testi yapılan hastalardan sonucu pozitif olanlara, test sonucunda gerekli işaretlemeler ve açıklamalar yapılarak verilmiştir. Bu serideki 30 test maddesi ICDRG tarafından belirlenen konsantrasyonlarda hazırlanmıştır.

Test maddeleri deriye uygulamak için plastikten yapılmış 9x9 mm boyutlarında kare şeklindeki 10 küçük kutucuktan oluşan IQ Chambers üniti kullanıldı. Test alanı olarak hastanın sağlam üst sırt derisi kullanıldı. Sırt derisi alkol ile silindikten sonra kuruması beklendi ve test ünitleri yapıştırıldı.

Dental seride yer almayan standardize edilmemiş dental materyaller normal çalışma şartlarında kullanılan, oral mukozaya temas ettiği konsantrasyonlarda açık yama testi (tek uygulamalı) ile test edildi.

Yama testi yapılan hastalara 48. ve 96. saatlerde gelmesi ve bu süreler içinde aşağıdaki uyarılara dikkat etmesi söylendi:

- Flasteri düşürecek tarzda fazla hareketten kaçınmak
- Uzun süre sırt üstü yatmak
- Aşırı terlemekten kaçınmak
- Banyo yapmamak
- Flasteri kesinlikle açmamak
- Test yerinde acıma, yanma, kaşıntı olursa çağrılan zamandan önce doktoruna başvurmak

- Sırtı güneşe göstermemek
- Test süresince hiçbir ilaç kullanmamak

Ayrıca hastaya test süresinin bitiminden haftalar sonra test yapılan yerde kaşıntı, kızarıklık çıkması halinde test yapan doktoruna başvurması söylendi.

Test uygulandıktan 48 saat sonra test ünitleri çıkarılıp 20-30 dakika beklendi ve test alanındaki reaksiyonlar değerlendirildi. Deriye yazan kalemle test yeri işaretlendi. 48 saat sonra test alanı yeniden değerlendirildi. Böylece test, uygulandıktan sonra 48. ve 96. saatte okunmuş oldu.

Reaksiyonun derecelendirilmesi ICDRG tarafından önerildiği gibi yapıldı:

- Reaksiyon yok
- ?+ Şüpheli reaksiyon: Test bölgesinde zayıf, leke şeklinde hafif eritem
- + Hafif pozitif reaksiyon: Test alanında homojen eritem ve infiltrasyon/  
birkaç papül
- ++ Kuvvetli pozitif reaksiyon: eritem, infiltrasyon, tek tek seçilebilen papül,  
vezikül
- +++ Şiddetli pozitif reaksiyon: Kuvvetli eritem, infiltrasyon, birleşen  
veziküller
- İR Değişik tiplerde iritan reaksiyon

Bu değerlendirme sonucunda pozitif reaksiyon veren dental materyallerin listesi hastaya verildi ve allerjik reaksiyona neden olan dental restorasyonların değiştirilmesi önerildi.

**Tablo 3-1: Dental Serideki Maddeler ve Kullanım Alanları**

| <b>Allerjenler</b>                                                              | <b>Bulunduğu yerler</b>                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Methyl methacrylate</b>                                                    | Methacrylic monomerleri plastiklerde bulunur. Hareketli protezlerde, kemik dolgularında, takma tırnaklarda ve kulak cihazlarında kullanılır.                                                          |
| <b>2.Triethyleneglycol dimethacrylate</b>                                       | Dental restoratif materyalleri ve adesivlerde çapraz bağlantı çapraz yapmak amacıyla kullanılır.                                                                                                      |
| <b>3. Urethane dimethacrylate</b>                                               | Methacrylate bir methacrylatlenmiş alifatikcomp isosiyanattır. Bonding ajanları, reçine kaplamaları ve restoratif materyellerde kullanılır.                                                           |
| <b>4. Ethyleneglycol dimethacrylate</b>                                         | Çapraz bağlantı methacrylic monomerleri dental kompozitlerde, protezlerde, sealantlarda, takma tırnakların ve yazıcı mürekkeplerinin yapımında kullanılır. Kontakt allerjik dermatite neden olabilir. |
| <b>5. 2,2-bis (4-(2-hydroxy-3 methacryloxy-propoxy)-phenyl propan (BIS-GMA)</b> | Dental kompozit restoratif materyallerde ve sealantlarda bulunan methacrylic monomer bileşimidir. Bu monomer büyük oranda endüstriyel aletlerde kullanılır.                                           |
| <b>6. N,N-Dimethyl-4-toluidine</b>                                              | Polimerizasyonu hızlandıran bir amindir. Dental methacrylic restoratif materyallerinde kullanılır.                                                                                                    |
| <b>7. 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone (Benzophenone-3)</b>                      | Dental kompozit materyalleri, güneş filtreleri, nemlendiriciler, saç bakım ürünleri, rujlar, dudak kremleri ve tırnak parlaticılarındaki UV absorbandır. Dioxybenzone ile çapraz reaksiyon verebilir. |
| <b>8. 1,4-Butanediol dimethacrylate</b>                                         | Çapraz bağlayıcı methacrylate monomeridir.Dental bileşiklerde ve protezlerde kullanılır.                                                                                                              |
| <b>9. 2,2-bis(4-methacryloxy) phenyl propane (BIS-MA)</b>                       | Methacrylic monomerleri bisfenol A kökenlidir. Dental restoratif materyallerinde, sealantlarda ve protezlerde kullanılır.                                                                             |

|                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10.Potassium dichromate</b>            | Ayakkabı, çanta ve kemer yapımında kullanılan derilerin yapıştırıcılarında, ayakkabı boyaları, kağıt boyaları, vernik, fotoğrafçılıkta, kozmetiklerde, seramiklerde ve renk verici maddelerde kullanılır.                                                                                                                                                        |
| <b>11.Mercury</b>                         | Kimyasal bir reaktif bir ajandır. Farmakoloji, termometre, boyalar ve kimyasal sanayi ile dental amalgamlarda kullanılır.                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>12.Cobalt(II) chloride hexahydrate</b> | Nikel içeren objelerin hemen tümünde az da olsa Kobalt mevcuttur. Cam ve porselen boyalarının bir komponentidir ve dental metal alaşımlarının içinde bulunur.Eritema multiformeye benzer erüpsiyonlara ve kontakt dermatite neden olabilir.                                                                                                                      |
| <b>13.2-hydroxyethylmethacrylate</b>      | UV-boyalarında, adesivlerde, dental materyallerde, yapay tırnaklarda ve vernikte kullanılır.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>14.Goldsodium thiosulfate</b>          | Dental altın materyalidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>15.Nickelsulfate hexahydrate</b>       | Metal düğmeler, fermuarlar, metal ve ayakkabı boyaları, bozuk paralar, anahtarlar, kalem, dolmakalem, çakmak, el çantalarının metalik kulpları, şemsiyeler, gözlük çerçeveleri, mobilyaların metalik aksamı, kapı ve pencere kolları, metalik merdiven tırabzanları, iğne ve makas gibi dikiş malzemeleri ile dental protezlerde ve boya bigemntlerinde bulunur. |
| <b>16.Eugenol</b>                         | Periodontal patlarda, simanlarda ve ölçü materyallerinde dental analjezik olarak kullanılır.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>17.Colophony</b>                       | Yapıştırıcılarda, sabunlarda, kozmetiklerde, deri temizleyicilerinde, plastiklerde ve diş hekimliğinde periodontal pat ile ölçü materyallerinde kullanılır. Kontakt dermatite neden olabilir.                                                                                                                                                                    |
| <b>18.N-Ethyl-4-toluenesulfonamide</b>    | Dental materyallerde restorasyonların altında, kaviteyi izole etmek için reçine taşıyıcısı olarak kullanılır.                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>19. Formaldehyde</b>                                                  | Şampuanlar, tuvalet kağıtları, aşılar, antibiyotikler ile dental plastik materyaller ve ağız gargara solüsyonlarının içinde bulunur. Hastane malzemeleri, ameliyat odalarının dezenfeksiyonu ve biyolojik materyallerin fiksasyonunda kullanılır |
| <b>20.4-Tolyidiethanolamine</b>                                          | Dental akrilik ve kompozit restoratif materyallerinin polimerizasyonu için kullanılan amin hızlandırıcıdır.                                                                                                                                      |
| <b>21. Copper sulfate</b>                                                | Boyalardaki fungusit ve pigmenttir. Dental metal alaşımlarda bulunur.                                                                                                                                                                            |
| <b>22. Methylhydroquinone</b>                                            | Akrilik monomerlerin polimerizasyonunu önleyen antioksidan ve stabilizandır.                                                                                                                                                                     |
| <b>23. Palladium chloride</b>                                            | Dental metal alaşımlarda bulunur. Kuyumculukta saatlerin elektrokaplamlarında bulunur.                                                                                                                                                           |
| <b>24. Aluminumchloride hexahydrate</b>                                  | Dental seramiklerde bulunur. Ayrıca deodorantlarda, dezenfektan stabilizanlarında, boyalarda ve rafine edilmiş yağlarda kullanılır.                                                                                                              |
| <b>25. Camphoroquinone</b>                                               | Işıkla sertleşen dental akrilik kompozit materyallerinde initiatör olarak kullanılır.                                                                                                                                                            |
| <b>26. N,N-Dimethylaminoethyl methacrylate</b>                           | Işıkla sertleşen dental akrilik kompozit materyallerinde amin aktivatör olarak kullanılır.                                                                                                                                                       |
| <b>27. 1,6-Hexanediol diacrylate</b>                                     | Mürekkeplerde, adesivlerde, fotorezistanslarda, kaplamalarda kullanılan akrilik monomer bileşimidir. Dental kompozit materyallerinin monomeridir.                                                                                                |
| <b>28. 2(2-hydroxy-5-ME-phenyl)-benzotriazol(TinuvinP)(Drometrizole)</b> | UV-absorbanı olan bu madde plastiklerde, kozmetiklerde, boyalarda, dental materyallerde ve akrilik malzemelerde kullanılır.                                                                                                                      |
| <b>29. Tetrahydrofurfuryl methacrylate</b>                               | Methacrylic komponenti dental materyallerde kuron ve köprü protezlerinin yapımında kullanılır. Ayrıca takma tırnakların da bir komponentidir.                                                                                                    |
| <b>30. Tin (Kalay)</b>                                                   | Dental metal alaşımlarda kullanılır. Ayrıca teneke kaplamalarında, lehimlerde ve katlanabilir borularda kullanılır.                                                                                                                              |

### **3.3.8. DENTAL RESTORASYONLARIN DEĞİŞTİRİLMESİ**

Yapılan yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan materyalleri içeren çeşitli restorasyonlar ile sabit ve hareketli protezler, kabul eden hastalarda alternatif materyaller ile değiştirildi. Alternatif materyaller olarak amalgam restorasyonlar yerine, kompozit veya feldspatik seramik inley/onley restorasyonlar, metal alt yapılı kuron-köprü protezleri yerine zirkonya alt yapılarının üzerine feldspatik üst yapı seramiği ile kuron-köprü protezleri, parsiyel protezlerin metal döküm iskeletleri yerine polioksimetilen esaslı teknopolimer, total ve parsiyel protezlerin akrilik bölümleri için methylhydroquinone içermeyen methy methacrilate, üretan oligomerleri ile pigment (Potassium dichromate, copper sulphate, nickel sulphate hexahydrate) içermeyen methyl methacrilate kullanıldı.

### **3.3.9. TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yama testinde pozitif reaksiyon veren dental materyalleri içeren restorasyonlara sahip vakaların, restorasyonlar değiştirildikten 1. ve 3. ayda OLL'nin klinik kontrolü yapıldı, ağız içi fotoğrafları arşivlendi ve klinik sonuçlar; tamamen iyileşme (Klinik bulguların kaybolması), belirgin iyileşme (Lezyonun büyüklüğünde azalma veya klinik formunda değişiklik) ve iyileşmenin olmaması olmak üzere değerlendirildi.

### **3.3.10. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Çalışma grubunun tüm demografik verilerinin değerlendirilmesinde SPSS for windows 10.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda student's t, Mann Whitney U, Fisher exact test ve ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu çalışma kapsamına alınan 51 olgunun 34'ü (% 67) kadın, 17'si (% 33) erkekti. Olguların yaşları 24 ile 77 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması  $50,41 \pm 13,45$  olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması  $52,91 \pm 13,86$  erkeklerin yaş ortalaması  $45,41 \pm 13,60$  tı.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda dental restorasyonlar ile temasta olan lezyonlar, klinik görünümlerine göre OLP ve OLL olmak üzere 2'ye ayrıldı.

OLP'nin klinik teşhisi için Van der Meij ve ark. nın belirlediği kriterler kullanıldı (210).

1. Bilateral çok veya az simetrik lezyonların varlığı
2. Gri-beyaz çizgilenmelerin varlığı (retiküler pattern)
3. Eroziv, atrofik, büllöz veya plak tip lezyonlar sadece oral mukozanın herhangi bir yerinde retiküler lezyonlar bulunduğu anda alt tip olarak kabul edildi.

OLP'ye benzeyen ancak bu kriterleri tam olarak yerine getiremeyen lezyonlar için klinik olarak OLP ile uyumlu yani OLL olarak değerlendirildi. Olguların klinik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 4-1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-1: Olguların klinik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı**

| Klinik Teşhis   | OLL |      | OLP |      |
|-----------------|-----|------|-----|------|
|                 | n   | %    | n   | %    |
| <b>Cinsiyet</b> |     |      |     |      |
| Erkek           | 4   | 23,5 | 13  | 38,2 |
| Kadın           | 13  | 76,5 | 21  | 61,8 |

Klinik teşhis kriterlerine göre 51 hastanın 17'sine (%33) OLL ve 34'üne (%67) OLP tanısı konuldu. OLL ve OLP grupları arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya dahil edilen olgular histopatolojik özelliklerine göre Likenoid Stomatit (LS) ve Non-spesifik lezyon (NSL) olmak üzere 2'ye ayrıldı. LS terimi, subepitelyal alanda sadece bant oluşturan veya bant oluşturma eğilimi gösteren likenoid karakterli infiltrasyon ve bazal tabakada dejenerasyon gösteren ancak displazi göstermeyen olgular için kullanıldı. Bu özellikleri göstermeyen olgular ise NSL olarak değerlendirildi. Patolog, LS teşhisini, hasta hikayesi ve lezyonun klinik özelliklerini bilerek, bu tip histopatolojik bulguların OLP, LİR, SLE ve DMİLR'de görülebileceğini belirterek ve bu olasılıkların ekarte edilmesini de önererek rapor etti. Olguların histopatolojik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo 4-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-2: Olguların histopatolojik teşhis ve cinsiyetlerine göre dağılımı**

| Histopatolojik Teşhis | NSL |      | LS |      |
|-----------------------|-----|------|----|------|
|                       | n   | %    | n  | %    |
| <b>Cinsiyet</b>       |     |      |    |      |
| Erkek                 | 7   | 33,3 | 10 | 33,3 |
| Kadın                 | 14  | 66,7 | 20 | 66,7 |

Histopatolojik teşhis kriterlerine göre 51 hastanın 21'ine (%41) NSL ve 30'una (%59) LS tanısı konuldu. NSL ve LS grupları arasında cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Olguların klinik ve histopatolojik teşhislerine göre dağılımı tablo 4-3'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-3: Olguların klinik ve histopatolojik teşhislerine göre dağılımı**

| Klinik Teşhis                | OLL |      | OLP       |             |
|------------------------------|-----|------|-----------|-------------|
|                              | n   | %    | n         | %           |
| <b>Histopatolojik Teşhis</b> |     |      |           |             |
| NSL                          | 11  | 64,7 | 10        | 29,4        |
| LS                           | 6   | 35,3 | <b>24</b> | <b>70,6</b> |

Klinik olarak OLP tanısı almış hastaların %70,6'sı histopatolojik olarak LS tanısı alırken klinik olarak OLL tanısı almış hastaların %35,3'ü histopatolojik olarak LS tanısı aldı. Klinik olarak OLP teşhisi konulmuş hasta grubuna histopatolojik teşhis olarak LS konulması klinik olarak OLL teşhisi konulmuş hasta grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

Hastaların 33'ünde herhangi bir sistemik hastalık ile birliktelik izlenmezken, geriye kalan 18 hastanın 10'unda kardiovasküler, 9'unda endokrin sistem, 5'inde muskuloskeletal ve eklem, 2'sinde psikiyatrik, 1'inde gastrointestinal sistem ve 1'inde de santral sinir sistemi rahatsızlıkları ile birliktelik tespit edildi.

Olguların histopatolojik teşhis, allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı tablo 4-4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-4: Olguların histopatolojik teşhis, allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı**

| Histopatolojik Teşhis                  | NSL |      | LS |      |
|----------------------------------------|-----|------|----|------|
|                                        | n   | %    | n  | %    |
| <b>Allerji hikayesi</b>                |     |      |    |      |
| Yok                                    | 13  | 61,9 | 22 | 73,3 |
| Var                                    | 8   | 38,1 | 8  | 26,7 |
| <b>Sistemik hastalık</b>               |     |      |    |      |
| Yok                                    | 15  | 71,4 | 18 | 60,0 |
| Var                                    | 6   | 28,6 | 12 | 40,0 |
| <b>LİR'e neden olan ilaç kullanımı</b> |     |      |    |      |
| Yok                                    | 20  | 95,2 | 23 | 76,7 |
| Var                                    | 1   | 4,8  | 7  | 23,3 |

NSL ve LS grupları arasında allerji hikayesi, sistemik hastalık varlığı ve LİR'e neden olan ilaç kullanım öyküsü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Olguların klinik teşhis allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı tablo 4-5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-5: Olguların klinik teşhis, allerji hikayesi, bilinen sistemik hastalık ve LİR'e neden olan ilaç kullanımına göre dağılımı**

| Klinik Teşhis                          | OLL |       | OLP      |             |
|----------------------------------------|-----|-------|----------|-------------|
|                                        | n   | %     | n        | %           |
| <b>Allerji hikayesi</b>                |     |       |          |             |
| Yok                                    | 10  | 58,8  | 25       | 73,5        |
| Var                                    | 7   | 41,2  | 9        | 26,5        |
| <b>Sistemik hastalık</b>               |     |       |          |             |
| Yok                                    | 13  | 76,5  | 20       | 58,8        |
| Var                                    | 4   | 23,5  | 14       | 41,2        |
| <b>LİR'e neden olan ilaç kullanımı</b> |     |       |          |             |
| Yok                                    | 17  | 100,0 | 26       | 76,5        |
| Var                                    |     |       | <b>8</b> | <b>23,5</b> |

OLL ve OLP grupları arasında allerji hikayesi ve sistemik hastalık varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

OLP grubunda LİR'e neden olan ilaç kullanım öyküsünün OLL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

Sistemik hastalıklar ile birliktelik nedeniyle sürekli ilaç kullanan 18 hastanın 8'inde LİR'e neden olan ilaç kullanımı tespit edildi. Bu hastaların kullandığı ilaçların hipertansiyon için kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve ACE inhibitörleri ile depresyon için trisiklik antidepresan ilaçlar olduğu belirlendi. Hastaların hiçbirinde

LİR'i düşündürecek herhangi bir cilt lezyonuna rastlanmadı. Yapılan laboratuvar incelemeleri sonucunda bu hastaların ESH'lerinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edildi.

Hem klinik teşhis hem de histopatolojik teşhis grupları için istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan allerji hikayesi 51 hastanın 16'sında tespit edildi. 16 hastanın 9'unda metal veya imitasyon takıya, 5'inde ilaca ve 2'sinde de toza karşı allerji hikayesi tespit edildi. Metal veya imitasyon takıya karşı allerji hikayesi bulunan hastaların tamamının, ilaca karşı allerji hikayesi bulunan hastaların 4'ünün ve toza karşı allerji hikayesi bulunan hastaların 1'inin dental seri yama testi sonucu pozitif olarak bulundu.

Yapılan biyokimyasal incelemelerin sonucunda hastalarımızın hemogram değerlerinde infeksiyon düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanmadı. Laboratuvar incelemeleri sonucunda hastaların %33,3'ünde CRP seviyelerinde minimal bir yükselme tespit edilmesine karşın bu olgularda enfeksiyon lehine anlamlı bir bulgu saptanmadı. Olguların %15,6'inde Kompleman C3'ün normal sınırların altında olduğu belirlendi ancak bu olgularda ANA pozitifliği ile birliktelik izlenmedi.

ANA pozitifliği saptanan 2 hastamız dermatoloji tarafından SLE açısından değerlendirildi ancak hastalarımızdan biri SLE kriterlerinden sadece 3'ünü (Hematolojik bozukluk, oral ülserler ve ANA pozitifliği) ve diğeri de sadece 2'sini (Oral ülserler ve ANA pozitifliği) gösterdiğinden SLE tanısı almadı. Hastalarımız zaman içerisinde gelişebilecek SLE şüphesi nedeniyle takip altında tutulmaktadır.

Anamnez sonucunda oral mukoza dışında tutulumun tespit edildiği 3 hastamızın birinde saçlı deri ve sırtta, birinde alt ekstremitelerde ve birinde de genital mukozada klinik olarak liken planus lezyonları saptandı ve bunlar histopatolojik olarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD kliniğinde alınan biyopsi ile doğrulandı. Hastalarımız kliniğimize başvurmadan önce bu lezyonlar nedeniyle herhangi bir doktora gitmediklerini belirtmişlerdir. Bu 3 olgunun 2'si klinik olarak OLL tanısı ve 1'i OLP tanısı alırken histopatolojik olarak 2'si NSL ve 1'i LS tanısı aldı.

Olguların klinik teşhis ve lezyonların dental restorasyonla ilişkisine göre dağılımı tablo 4-6'da gösterilmiştir.

**Tablo 4-6: Olguların klinik teşhis ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı**

| Klinik Teşhis                                         | OLL |      | OLP       |             |
|-------------------------------------------------------|-----|------|-----------|-------------|
|                                                       | n   | %    | n         | %           |
| <b>Lezyonların Dental Restorasyonlarla İlişkisi</b>   |     |      |           |             |
| Sadece restorasyonla kontakta olan alanda             | 16  | 94,1 | 21        | 61,8        |
| Restorasyonla kontakta ve kontakta olmayan bir alanda | 1   | 5,9  | <b>13</b> | <b>38,2</b> |

Klinik görünüm olarak OLL tanısı alan hastaların %94,1’inde lezyonlar sadece restorasyon ile kontakta olduğu alanlarda bulunurken, bu oran OLP tanısı alan hastalarda %61,8 olarak tespit edildi. OLP grubunda, lezyonların hem restorasyonla kontakta hem de kontakta olmayan alanlarda olması, OLL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

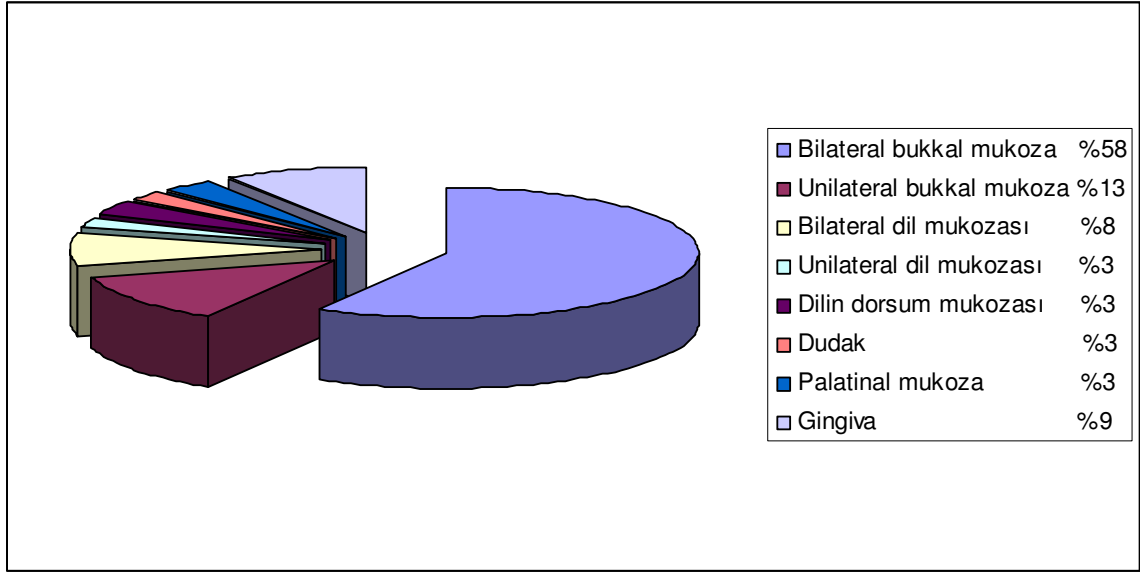
Olguların histopatolojik teşhis ve lezyonların dental restorasyonla ilişkisine göre dağılımı tablo 4-7’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-7: Olguların histopatolojik teşhis ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı**

| Histopatolojik Teşhis                               | NSL |      | LS |      |
|-----------------------------------------------------|-----|------|----|------|
|                                                     | n   | %    | n  | %    |
| <b>Lezyonların Dental Restorasyonlarla İlişkisi</b> |     |      |    |      |
| Sadece restorasyonla kontakta olan alanda           | 17  | 81,0 | 20 | 66,7 |
| Restorasyonla kontakta ve kontak olmayan bir alanda | 4   | 19,0 | 10 | 33,3 |

Histopatolojik olarak NSL tanısı alan hastaların %81’inde lezyonlar sadece restorasyon ile kontakta olduğu alanlarda bulunurken, bu oran LS tanısı alan hastalarda %66,7 olarak tespit edildi. Ancak NSL ve LS grupları arasında lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

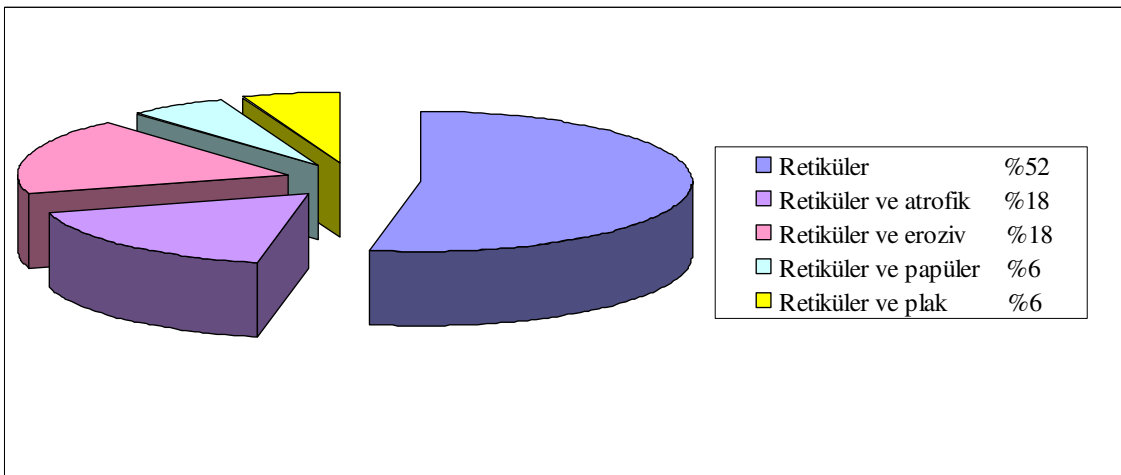
Olguların mevcut olan lezyon sayısı 120 olarak belirlendi. Olguların lezyonlarının lokalizasyonlarına göre dağılımı şekil 4-1’de gösterilmiştir.



**Şekil 4-1: Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımı**

Lezyonların lokalizasyonlarına göre dağılımında en fazla yerleşim görülen alanın %71 ile bukkal mukoza olduğu ve bunu %14 ile dilin, %9 ile gingivanın %3 ile palatinal mukoza ve dudağın izlediği belirlendi.

Olguların klinik görünümüne göre dağılımı şekil 4-2’de gösterilmiştir



**Şekil 4-2: Olguların klinik görünümüne göre dağılımı**

Olguların %52'sinde retiküler lezyonlar tek başına görülürken, %18'inde retiküler lezyonlara atrofik ve eroziv lezyonların ve %6'sında papüler ve plak tip lezyonların eşit olarak eşlik ettiği gözlenmiştir.

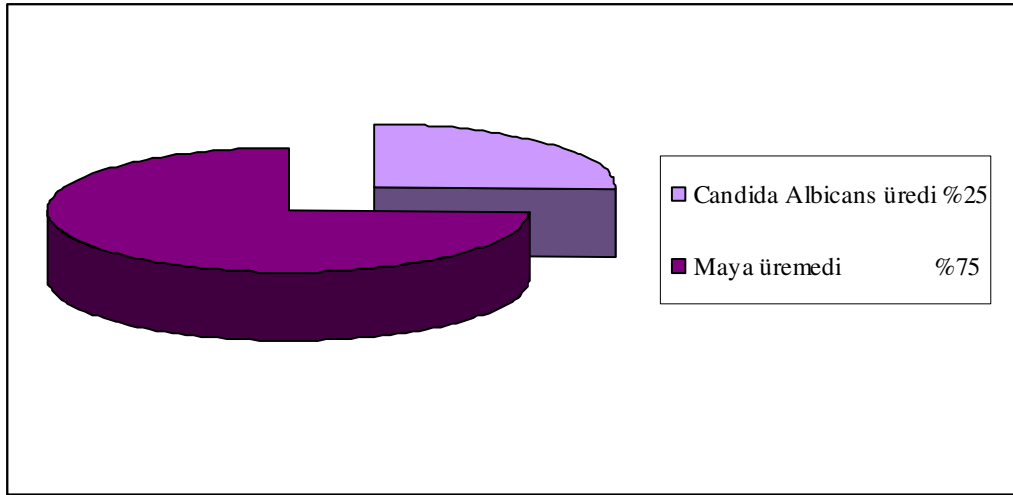
Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve klinik görünümüne göre dağılımı tablo 4-8'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-8: Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve klinik görünümüne göre dağılımı**

| Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi | Sadece restorasyonla kontakta olan alanda |      | Restorasyonla kontakta ve kontakta olmayan bir alanda |      |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------|------|
|                                              | n                                         | %    | n                                                     | %    |
| <b>Klinik tipleri</b>                        |                                           |      |                                                       |      |
| Retiküler                                    | 22                                        | 59,5 | 5                                                     | 35,7 |
| Retiküler Atrofik                            | 6                                         | 16,2 | 3                                                     | 21,4 |
| Retiküler Erosiv                             | 5                                         | 13,5 | 4                                                     | 28,6 |
| Retiküler Papüler                            | 2                                         | 5,4  | 1                                                     | 3,3  |
| Retiküler Plak                               | 1                                         | 2,7  | 2                                                     | 14,2 |

Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre gruplar arasında klinik görünümündeki farklılık bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı

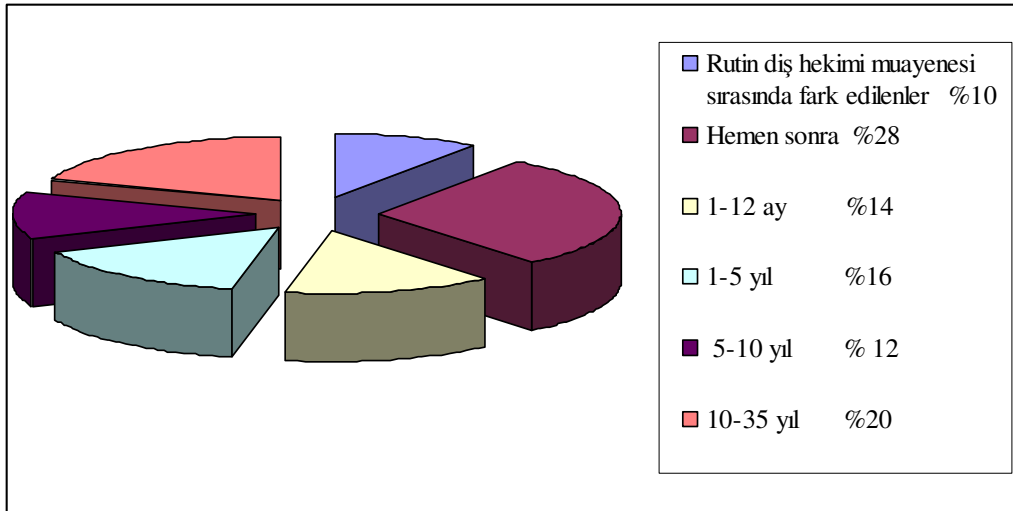
Olguların mikoloji sonuçlarına göre dağılımı şekil 4-3'te gösterilmiştir.



**Şekil 4-3: Olguların mikoloji sonuçlarına göre dağılımı**

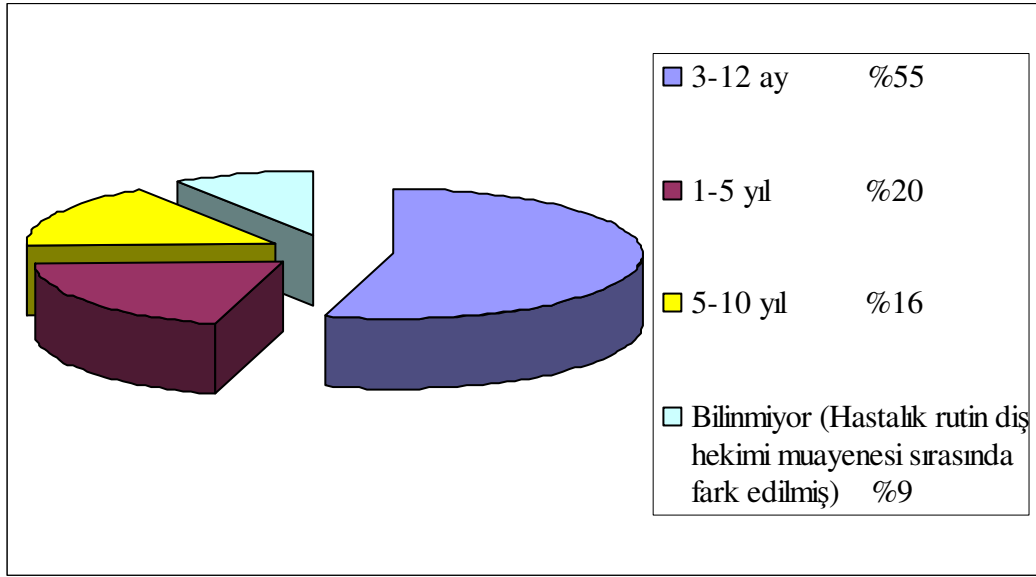
Çalışmamızda lezyon bölgesinden alınan sürüntü örneklerinin yapılan mikolojik incelemesinde olguların %25'inde Candida Albicans'ın ürediği belirlendi. Hastalara uygun antifungal tedavi uygulandı.

Olguların dental restorasyonların uygulanması ile lezyonların ilk oluşumu arasında geçen sürelerine göre dağılımı şekil 4-4'te gösterilmiştir.



**Şekil 4-4: Olguların dental restorasyonların uygulanması ile lezyonların ilk oluşumu arasında geçen sürelerine göre dağılımı**

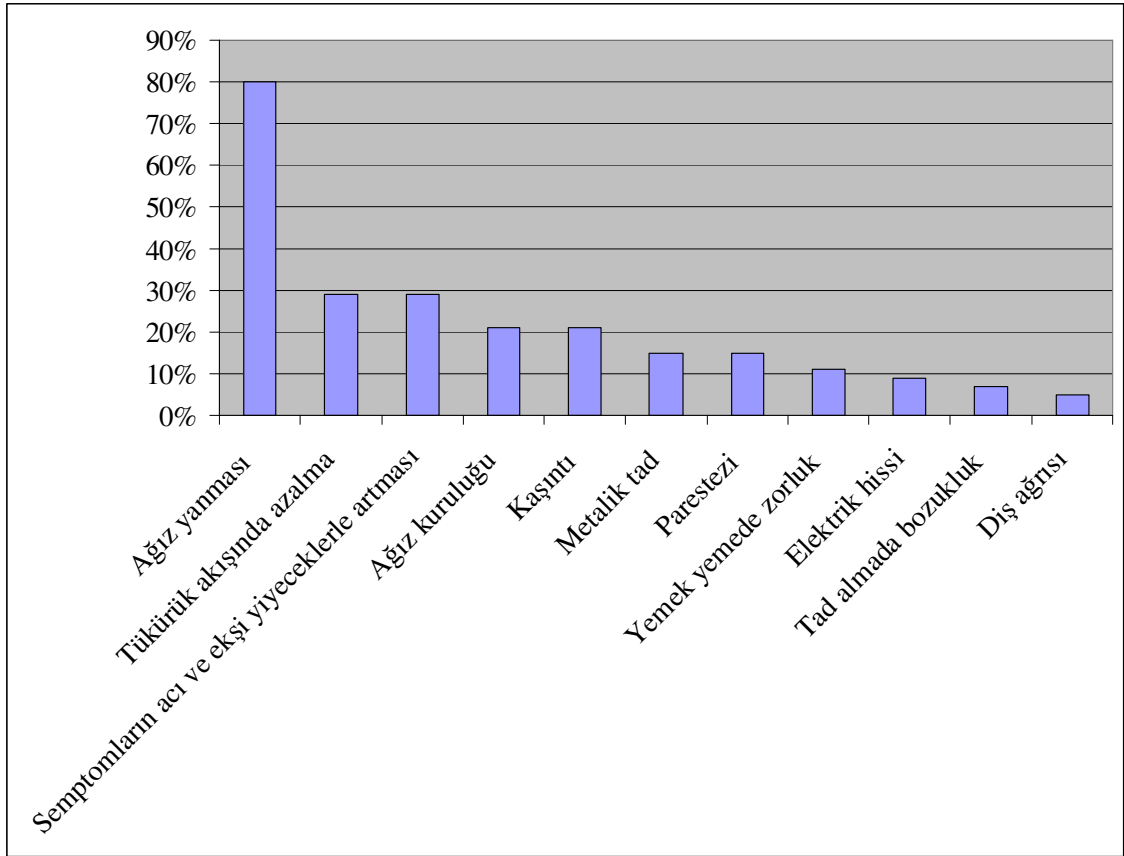
Olguların %28'inde dental restorasyonlar uygulanmasından hemen sonra lezyonların ilk defa oluştuğunu belirlenirken, %14'ü 1-12 ay sonra, %16'sı 1-5 yıl sonra, %12'si 5-10 yıl sonra, %20'si 10-35 yıl sonra oluştuğunu tespit edildi. Olguların %10'unun lezyonları ile rutin diş hekimi muayenesi sonucunda teşhis edildiği öğrenildi.



**Şekil 4-5: Olguların hastalık sürelerine göre dağılımı**

Olguların %55'inde lezyonların 1-12 aydır mevcut olduğu belirlenirken, %20'sinde 1-5 yıldır ve %16'sında ise 5-10 yıldır olduğunu tespit edildi. Olguların %9'unun lezyonları ile rutin diş hekimi muayenesi sonucunda teşhis edildiği için mevcut hastalık süresi belirlenemedi.

Olgularda bildirilen semptomlar ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı şekil 4-6'da gösterilmiştir.



**Şekil 4-6: Olgularda bildirilen semptomların dağılımı**

Olgulardan en fazla bildirilen subjektif şikayetin % 80 ile ağız yanması olduğu, bunu %29 ile tükürük akışında azalma ve semptomlarda acı ve ekşi yiyeceklerle artmanın, %21 ile ağız kuruluğu ve kaşıntının, %15 ile metalik tad ve parestezinin, %11 ile yemek yemede zorluğun, %9 ile elektirik hissinin, %7 ile tad almada bozukluğun ve %5 ile diş ağrısının izlediği belirlendi.

Olgularda bildirilen semptomlar ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı tablo 4-9’de gösterilmiştir.

**Tablo 4-9: Olgularda bildirilen semptomlar ve lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre dağılımı**

| Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi  | Sadece restorasyonla kontakta olan alanlarda |      | Restorasyonla kontakta ve kontakta olmayan alanlarda |      |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|
|                                               | n                                            | %    | n                                                    | %    |
| Ağız yanması                                  | 29                                           | 78,4 | 12                                                   | 85,7 |
| Ağız kuruluğu                                 | 10                                           | 27,0 | 1                                                    | 7,1  |
| Tükrük akışında azalma                        | 12                                           | 32,4 | 3                                                    | 21,4 |
| Semptomların acı ve ekşi yiyeceklerle artması | 13                                           | 35,1 | 2                                                    | 14,3 |
| Diş ağrısı                                    | 2                                            | 5,4  | 1                                                    | 7,1  |
| Kaşıntı                                       | 9                                            | 24,3 | 2                                                    | 14,3 |
| Elektrik hissi                                | 3                                            | 8,1  | 2                                                    | 14,3 |
| Metalik tad                                   | 6                                            | 16,2 | 2                                                    | 14,3 |
| Yemek yemede zorluk                           | 4                                            | 10,8 | 2                                                    | 14,3 |
| Parestezi                                     | 8                                            | 21,6 |                                                      |      |
| Tad almada bozukluk                           | 4                                            | 10,8 |                                                      |      |

Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre gruplar arasında semptom değişikliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4-10: Olgularda bildirilen semptomlar ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı**

| Yama testi sonuçları                          | Negatif |      | Pozitif |      |
|-----------------------------------------------|---------|------|---------|------|
|                                               | n       | %    | n       | %    |
| Ağız yanması                                  | 6       | 66,7 | 35      | 83,3 |
| Ağız kuruluğu                                 | 3       | 33,3 | 8       | 19,0 |
| Tükürük akışında azalma                       | 2       | 22,2 | 13      | 31,0 |
| Semptomların acı ve ekşi yiyeceklerle artması | 3       | 33,3 | 12      | 28,6 |
| Diş ağrısı                                    |         |      | 3       | 7,1  |
| Kaşıntı                                       | 1       | 11,1 | 10      | 23,8 |
| Elektrik hissi                                |         |      | 5       | 11,9 |
| Metalik tad                                   | 1       | 11,1 | 7       | 16,7 |
| Yemek yemede zorluk                           | 2       | 22,2 | 4       | 9,5  |
| Parestezi                                     | 1       | 11,1 | 7       | 16,7 |
| Tad almada bozukluk                           | 1       | 11,1 | 3       | 7,1  |

Yama testi sonucu pozitif ve negatif olgular arasında şikayet tipleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Dental seri ile yapılan yama testi sonucunda 51 hastanın 42'sinde (%82,35) pozitif reaksiyon saptandı. Olguların klinik teşhis, histopatolojik teşhis ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı tablo 4-11 ve 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-11: Olguların klinik teşhis ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı**

| Klinik Teşhis            | OLL |      | OLP |      |
|--------------------------|-----|------|-----|------|
|                          | n   | %    | n   | %    |
| <b>Yama Testi Sonucu</b> |     |      |     |      |
| Negatif                  | 2   | 11,8 | 7   | 20,6 |
| Pozitif                  | 15  | 88,2 | 27  | 79,4 |

OLL ve OLP grupları arasında yama testi pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4-12: Olguların histopatolojik teşhis ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı**

| Histopatolojik Teşhis    | NSL |      | LS |      |
|--------------------------|-----|------|----|------|
|                          | n   | %    | n  | %    |
| <b>Yama testi Sonucu</b> |     |      |    |      |
| Negatif                  | 4   | 19,0 | 5  | 16,7 |
| Pozitif                  | 17  | 81,0 | 25 | 83,3 |

NSL ve LS grupları arasında yama testi pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı tablo 4-13'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-13: Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisi ve yama testi sonuçlarına göre dağılımı**

| Lezyonların Dental Restorasyonlarla İlişkisi | Sadece restorasyon ile kontakta olan alanlarında |     | Restorasyonla kontakta ve kontakta olmayan alanlarda |     |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------|-----|
|                                              | n                                                | %   | n                                                    | %   |
| <b>Yama testi sonucu</b>                     |                                                  |     |                                                      |     |
| Pozitif Reaksiyon                            | 30                                               | %81 | 12                                                   | %85 |
| Negatif Reaksiyon                            | 7                                                | %19 | 2                                                    | %15 |

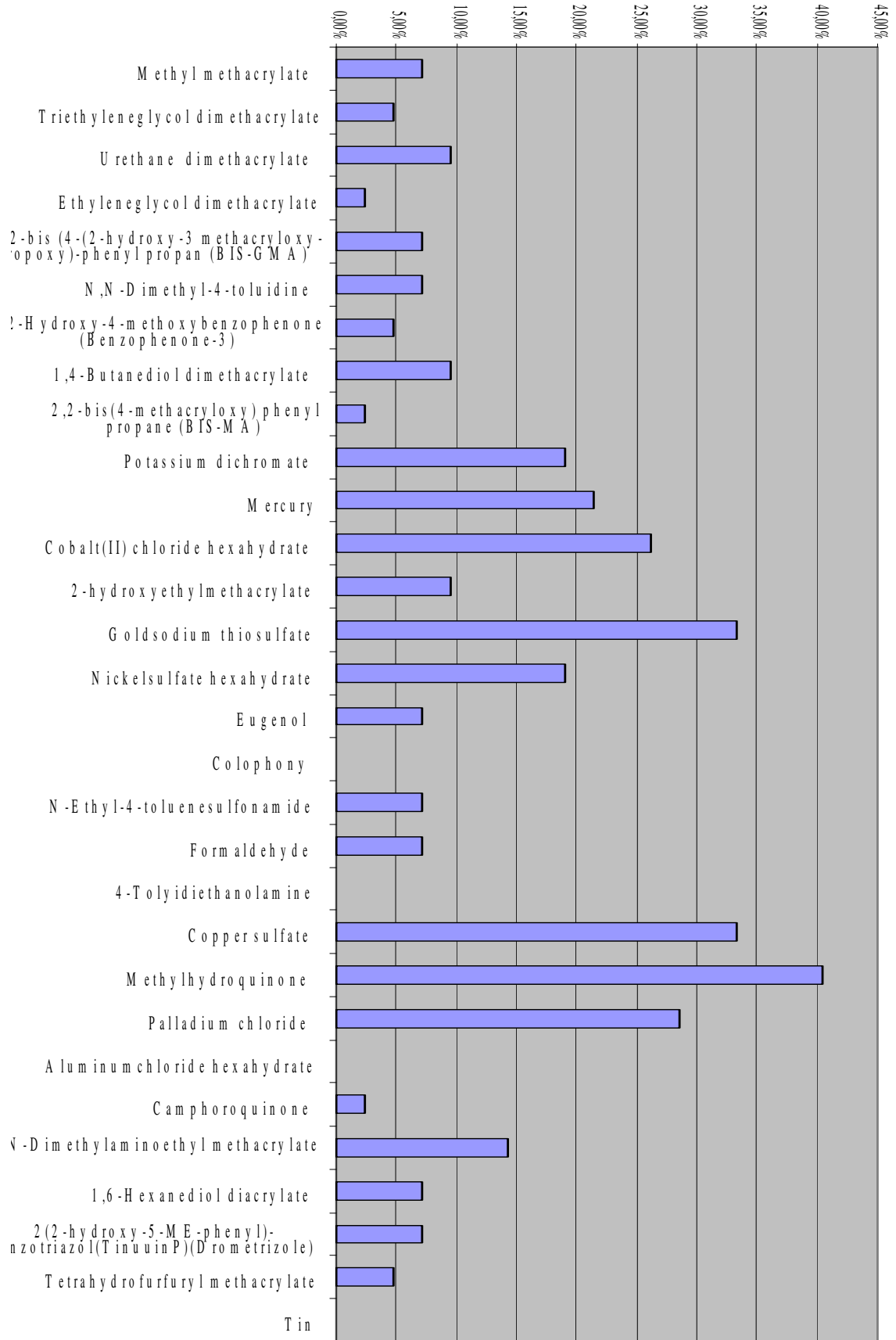
Lezyonların dental restorasyonlarla ilişkisine göre gruplar arasında yama testi pozitifliği ve negatifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Dental seri ile yapılan yama testi sonucunda pozitif reaksiyon veren 42 olgunun 11'inde bir madde, 9'unda iki madde, 6'sında üç madde, 7'sinde dört madde, 2'sinde beş madde, 1'inde altı madde, 3'ünde sekiz madde, 1'inde dokuz madde, 1'inde on madde ve 1'inde de oniki maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı.

Yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjen %40,4 ile methylhydroquinone olarak tespit edilirken, bunu %33,3 ile copper sulfate ve goldsodiumthiosulphate, %28,5 ile palladium chloride, %26,1 ile cobalt chloride, %21,4 ile mercury , %19 ile potassium dichromate ve nickel sulfateın takip ettiği belirlendi. Hiçbir hastada Colophony, 4-tolydiethanolamine, aluminium chloride hexahydrate ve tin'e karşı pozitif reaksiyon saptanmadı.

Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan 42 hastanın 5'inde pozitif reaksiyon veren maddelerin ağız içinde bulunmadığı belirlendi. Pozitif reaksiyonun saptandığı bu 37 olgunun sadece 24'ü protezlerini alternatif materyaller ile değiştirilmesini kabul ederken 2 hasta protezlerinin çıkarılmasını istedi. 3 ay sonra yapılan klinik takipte 22 hastada iyileşme gözlenirken (Tamamen veya belirgin), 4'ünde iyileşme gözlenmedi. En fazla iyileşme palladium chloride ve copper sulfate'da gözlenirken bunu mercury, methylhydroquinone ve goldsodiumthiosulfateın takip ettiği belirlendi.

Dental Seri ile yapılan yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı şekil 4-7'de gösterilmiştir.



**Şekil 4-7: Yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan maddelerin dağılımı**

Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı tablo 4-14, 15 ve 16’da gösterilmiştir.

**Tablo 4-14: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1**

| Klinik Teşhis                  | OLL      |             | OLP |       |
|--------------------------------|----------|-------------|-----|-------|
|                                | n        | %           | n   | %     |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b> |          |             |     |       |
| <b>Akantoz</b>                 |          |             |     |       |
| Var                            | 16       | 94,1        | 34  | 100,0 |
| Yok                            | 1        | 5,9         |     |       |
| <b>Parakeratoz</b>             |          |             |     |       |
| Var                            | 4        | 23,5        | 5   | 14,7  |
| Yok                            | 13       | 76,5        | 29  | 85,3  |
| <b>Ortokeratoz</b>             |          |             |     |       |
| Var                            | 5        | 29,4        | 7   | 20,6  |
| Yok                            | 12       | 70,6        | 27  | 79,4  |
| <b>Diskeratotik Hücre</b>      |          |             |     |       |
| Var                            | 8        | 47,1        | 28  | 82,4  |
| Yok                            | <b>9</b> | <b>52,9</b> | 6   | 17,6  |
| <b>Hipergranüloz</b>           |          |             |     |       |
| Var                            | 4        | 23,5        | 11  | 32,4  |
| Yok                            | 13       | 76,5        | 23  | 67,6  |
| <b>Melanofaj</b>               |          |             |     |       |
| Var                            | 4        | 23,5        | 10  | 29,4  |
| Yok                            | 13       | 76,5        | 24  | 70,6  |

OLL ve OLP grupları arasında histopatolojik bulgulardan akantoz, parakeratoz, ortokeratoz, hipergranüloz ve melonofaj varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). OLL grubunda diskeratotik hücrenin OLP grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4-15: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı- 2**

| Klinik Teşhis                                                                                                      | OLL |       | OLP |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|-----|------|
|                                                                                                                    | n   | %     | n   | %    |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>                                                                                     |     |       |     |      |
| <b>Bazal Tabakada Dejenerasyon</b>                                                                                 |     |       |     |      |
| Var                                                                                                                | 10  | 58,8  | 27  | 79,4 |
| Yok                                                                                                                | 7   | 41,2  | 7   | 20,6 |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Bant Oluşturan Lenfositik İnfiltrasyon (Derinde perivasküler komponenti olmayan)</b> |     |       |     |      |
| Var                                                                                                                | 6   | 35,3  | 23  | 67,6 |
| Yok                                                                                                                | 11  | 64,7  | 11  | 32,4 |
| <b>Subepitelyal Alanda Bant Oluşturma Eğiliminde Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                  |     |       |     |      |
| Var                                                                                                                |     |       | 5   | 14,7 |
| Yok                                                                                                                | 17  | 100,0 | 29  | 85,3 |
| <b>Subepitelyal Alanda Bant Oluşturan ve Derinde Perivasküler Komponenti Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>          |     |       |     |      |
| Var                                                                                                                | 4   | 23,5  | 2   | 5,9  |
| Yok                                                                                                                | 13  | 76,5  | 32  | 94,1 |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Perivasküler Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                        |     |       |     |      |
| Var                                                                                                                | 7   | 41,2  | 4   | 11,8 |
| Yok                                                                                                                | 10  | 58,8  | 30  | 88,2 |

OLL ve OLP grupları arasında bazal tabakada dejenerasyon, subepitelyal alanda bant oluşturma eğiliminde olan lenfositik infiltrasyon ve subepitelyal alanda hem bant oluşturan ve derinde perivasküler komponenti olan lenfositik infiltrasyon varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

OLP grubunda subepitelyal alanda sadece bant oluşturan lenfositik infiltrasyonun (Derinde perivasküler komponenti olmayan) varlığının OLL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

OLL grubunda subepitelyal alanda sadece perivasküler olan lenfositik infiltrasyonun varlığının OLP grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4-16: Olguların klinik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı- 3**

| Klinik Teşhis                   | OLL |       | OLP |       |
|---------------------------------|-----|-------|-----|-------|
|                                 | n   | %     | n   | %     |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>  |     |       |     |       |
| <b>Subepitelyal alanda ödem</b> |     |       |     |       |
| Var                             |     |       | 2   | 5,9   |
| Yok                             | 17  | 100,0 | 32  | 94,1  |
| <b>Civatte Cisimcikleri</b>     |     |       |     |       |
| Var                             |     |       | 2   | 5,9   |
| Yok                             | 17  | 100,0 | 32  | 94,1  |
| <b>Spongiyoz</b>                |     |       |     |       |
| Var                             |     |       | 2   | 5,9   |
| Yok                             | 17  | 100,0 | 32  | 94,1  |
| <b>Vasküler Ektazi</b>          |     |       |     |       |
| Var                             | 3   | 17,6  | 3   | 8,8   |
| Yok                             | 14  | 82,4  | 31  | 91,2  |
| <b>Lenfoid Folikül Oluşumu</b>  |     |       |     |       |
| Var                             | 1   | 5,9   |     |       |
| Yok                             | 16  | 94,1  | 34  | 100,0 |

OLL ve OLP grupları arasında subepitelyal alanda ödem, civatte cisimciği, spongiyoz, vasküler ektazi ve lenfoid folikül varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>.05$ ).

Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı tablo 4-17, 18 ve 19’da gösterilmiştir.

Tablo 4-17: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1

| Histopatolojik Teşhis          | NSL |      | LS        |             |
|--------------------------------|-----|------|-----------|-------------|
|                                | n   | %    | n         | %           |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b> |     |      |           |             |
| <b>Akantoz</b>                 |     |      |           |             |
| Var                            | 20  | 95,2 | 30        | 100,0       |
| Yok                            | 1   | 4,8  |           |             |
| <b>Parakeratoz</b>             |     |      |           |             |
| Var                            | 6   | 28,6 | 3         | 10,0        |
| Yok                            | 15  | 71,4 | 27        | 90,0        |
| <b>Ortokeratoz</b>             |     |      |           |             |
| Var                            | 3   | 14,3 | 9         | 30,0        |
| Yok                            | 18  | 85,7 | 21        | 70,0        |
| <b>Diskeratotik hücre</b>      |     |      |           |             |
| Var                            | 9   | 42,9 | <b>27</b> | <b>90,0</b> |
| Yok                            | 12  | 57,1 | 3         | 10,0        |
| <b>Hipergranüloz</b>           |     |      |           |             |
| Var                            | 6   | 28,6 | 9         | 30,0        |
| Yok                            | 15  | 71,4 | 21        | 70,0        |
| <b>Melanofaj</b>               |     |      |           |             |
| Var                            | 7   | 33,3 | 7         | 23,3        |
| Yok                            | 14  | 66,7 | 23        | 76,7        |

NSL ve LS grupları arasında akantoz, parakeratoz, ortokeratoz, hipergranüloz ve melanofaj varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

LS grubunda diskeratotik hücre varlığının, NSL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.001$ ).

**Tablo 4-18: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-2**

| Histopatolojik                                                                                                     | NSL       |             | LS        |              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|-----------|--------------|
|                                                                                                                    | n         | %           | n         | %            |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>                                                                                     |           |             |           |              |
| <b>Bazal Tabakada Dejenerasyon</b>                                                                                 |           |             |           |              |
| Var                                                                                                                | 7         | 33,3        | <b>30</b> | <b>100,0</b> |
| Yok                                                                                                                | 14        | 66,7        |           |              |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Bant Oluşturan Lenfositik İnfiltrasyon (Derinde perivasküler komponenti olmayan)</b> |           |             |           |              |
| Var                                                                                                                | 3         | 14,3        | <b>26</b> | <b>86,7</b>  |
| Yok                                                                                                                | 18        | 85,7        | 4         | 13,3         |
| <b>Subepitel Alanda Bant Oluşturma Eğiliminde Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                     |           |             |           |              |
| Var                                                                                                                | 1         | 4,8         | 4         | 13,3         |
| Yok                                                                                                                | 20        | 95,2        | 26        | 86,7         |
| <b>Subepitelyal Alanda Bant Oluşturan ve Derinde Perivasküler Komponenti Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>          |           |             |           |              |
| Var                                                                                                                | <b>6</b>  | <b>28,6</b> |           |              |
| Yok                                                                                                                | 15        | 71,4        | 30        | 100,0        |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Perivasküler Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                        |           |             |           |              |
| Var                                                                                                                | <b>11</b> | <b>52,4</b> |           |              |
| Yok                                                                                                                | 10        | 47,6        | 30        | 100,0        |

NSL ve LS grupları arasında subepitelyal alanda bant oluşturma eğilimi gösteren lenfositik infiltrasyonun varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

LS grubunda bazal tabakada dejenerasyon ve subepitelyal alanda sadece bant oluşturan lenfositik infiltrasyonun varlığının, NSL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.001$ ).

NSL grubunda subepitelyal alanda bant oluşturan ve derinde perivasküler komponenti olan ve sadece perivasküler olan lenfositik infiltrasyonun varlığının LS grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu ( $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ).

**Tablo 4-19: Olguların histopatolojik teşhis ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-3**

| Histopatolojik Teşhis           | NSL |       | LS |       |
|---------------------------------|-----|-------|----|-------|
|                                 | n   | %     | n  | %     |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>  |     |       |    |       |
| <b>Subepitelyal alanda ödem</b> |     |       |    |       |
| Var                             | 1   | 4,8   | 1  | 3,3   |
| Yok                             | 20  | 95,2  | 29 | 96,7  |
| <b>Civatte cisimcikleri</b>     |     |       |    |       |
| Var                             | 1   | 4,8   | 1  | 3,3   |
| Yok                             | 20  | 95,2  | 29 | 96,7  |
| <b>Spongiyoz</b>                |     |       |    |       |
| Var                             |     |       | 2  | 6,7   |
| Yok                             | 21  | 100,0 | 28 | 93,3  |
| <b>Vasküler ektazi</b>          |     |       |    |       |
| Var                             | 5   | 23,8  | 1  | 3,3   |
| Yok                             | 16  | 76,2  | 29 | 96,7  |
| <b>Lenfoid folikül oluşumu</b>  |     |       |    |       |
| Var                             | 1   | 4,8   |    |       |
| Yok                             | 20  | 95,2  | 30 | 100,0 |

Nonspesifik ve LS grupları arasında subepitelyal alanda ödem, civatte cisimciği, spongiyoz, vasküler ektazi ve lenfoid folikül varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı tablo 4-20, 21 ve 22’de gösterilmiştir.

Tablo 4-20: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-1

| İyileşme Sonuçları             | İyileşme Göstermeyenler |       | İyileşme Gösterenler |      |
|--------------------------------|-------------------------|-------|----------------------|------|
|                                | n                       | %     | n                    | %    |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b> |                         |       |                      |      |
| <b>Akantoz</b>                 |                         |       |                      |      |
| Var                            | 4                       | 100,0 | 23                   | 95,8 |
| Yok                            |                         |       | 1                    | 4,2  |
| <b>Parakeratoz</b>             |                         |       |                      |      |
| Var                            |                         |       | 4                    | 16,7 |
| Yok                            | 4                       | 100,0 | 20                   | 83,3 |
| <b>Ortokeratoz</b>             |                         |       |                      |      |
| Var                            |                         |       | 5                    | 20,8 |
| Yok                            | 4                       | 100,0 | 19                   | 79,2 |
| <b>Diskeratotik Hücre</b>      |                         |       |                      |      |
| Var                            | 4                       | 100,0 | 15                   | 62,5 |
| Yok                            |                         |       | 9                    | 37,5 |
| <b>Hipergranüloz</b>           |                         |       |                      |      |
| Var                            |                         |       | 8                    | 33,3 |
| Yok                            | 4                       | 100,0 | 16                   | 66,7 |
| <b>Melanofaj</b>               |                         |       |                      |      |
| Var                            | 1                       | 25,0  | 5                    | 20,8 |
| Yok                            | 3                       | 75,0  | 19                   | 79,2 |

İyileşme gösteren ve göstermeyen gruplar arasında akantoz, parakeratoz, ortokeratoz, diskeratotik hücre, hipergranüloz ve melanofaj varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 4-21: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-2

| İyileşme Sonuçları                                                                                                 | İyileşme Göstremeyenler |       | İyileşme Gösterenler (Tamamen veya belirgin) |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------------------|-------|
|                                                                                                                    | n                       | %     | n                                            | %     |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>                                                                                     |                         |       |                                              |       |
| <b>Bazal Tabakada Dejenerasyon</b>                                                                                 |                         |       |                                              |       |
| Var                                                                                                                | 3                       | 75,0  | 15                                           | 62,5  |
| Yok                                                                                                                | 1                       | 25,0  | 9                                            | 37,5  |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Bant Oluşturan Lenfositik İnfiltrasyon (Derinde perivasküler komponenti olmayan)</b> |                         |       |                                              |       |
| Var                                                                                                                | 3                       | 75,0  | 13                                           | 62,5  |
| Yok                                                                                                                | 1                       | 25,0  | 9                                            | 37,5  |
| <b>Subepitelyal Alanda Bant Oluşturma Eğiliminde Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                  |                         |       |                                              |       |
| Var                                                                                                                |                         |       | 1                                            | 4,2   |
| Yok                                                                                                                | 4                       | 100,0 | 23                                           | 95,8  |
| <b>Subepitelyal Alanda Bant Oluşturan ve Derinde Perivasküler Komponenti Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>          |                         |       |                                              |       |
| Var                                                                                                                |                         |       | 4                                            | 16,7  |
| Yok                                                                                                                | 4                       | 76,5  | 20                                           | 83,3  |
| <b>Subepitelyal Alanda Sadece Perivasküler Olan Lenfositik İnfiltrasyon</b>                                        |                         |       |                                              |       |
| Var                                                                                                                | 1                       | 25,0  | 6                                            | 25,0, |
| Yok                                                                                                                | 3                       | 75,0  | 18                                           | 75,0  |

İyileşme gösteren ve göstermeyen gruplar arasında bazal tabaka dejenerasyonun varlığı ve subepitelyal alanda lenfositik infiltrasyonun dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ )

**Tablo 4-22: Olguların iyileşme sonuçları ve histopatolojik bulgularına göre dağılımı-3**

| İyileşme Sonuçları              | İyileşme Göstermeyenler |       | İyileşme Gösterenler (Tamamen veya belirgin) |       |
|---------------------------------|-------------------------|-------|----------------------------------------------|-------|
|                                 | n                       | %     | n                                            | %     |
| <b>Histopatolojik Bulgular</b>  |                         |       |                                              |       |
| <b>Subepitelyal alanda ödem</b> |                         |       |                                              |       |
| Var                             |                         |       | 4                                            | 16,7  |
| Yok                             | 4                       | 100,0 | 20                                           | 83,3  |
| <b>Civatte cisimcikleri</b>     |                         |       |                                              |       |
| Var                             |                         |       | 1                                            | 4,2   |
| Yok                             | 4                       | 100,0 | 23                                           | 95,8  |
| <b>Spongiyoz</b>                |                         |       |                                              |       |
| Var                             |                         |       |                                              |       |
| Yok                             | 4                       | 100,0 | 24                                           | 100,0 |
| <b>Vasküler ektazi</b>          |                         |       |                                              |       |
| Var                             |                         |       | 3                                            | 12,5  |
| Yok                             | 4                       | 100,0 | 21                                           | 87,5  |
| <b>Lenfoid folikül oluşumu</b>  |                         |       |                                              |       |
| Var                             |                         |       |                                              |       |
| Yok                             | 4                       | 100,0 | 24                                           | 100,0 |

İyileşme gösteren ve göstermeyen gruplar arasında subepitelyal alanda ödem, civatte cisimcikleri, spongiyoz, vasküler ektazi ve lenfoid folikül oluşumu varlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Dental seri ile yapılan yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan 37 olgunun önerilerimize rağmen sadece 24'ü protezlerinin alternatif materyaller ile değiştirilmesini kabul ederken 1 olgu protezlerinin çıkarılması istedi. Yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanan hastalarımızda biri amalgam restorasyonlarının değiştirilmesini isterken bir diğeri de protezlerinin çıkarılmasını istedi.

Restorasyonların değiştirilmesi kapsamında feldspatik seramikten 41 üye inley ve onley restorasyonu, zirkonya alt yapılarının üzerine feldspatik üst yapı seramiği kullanılarak 93 üye kuron-köprü protezi, 6'sı methylhydroquinone içermeyen methy methacrilate ile, 4'ü pigment (Potassium dichromate, copper sulphate, nickel sulphate hexahydrate) içermeyen methyl methacrilate ile ve 1'i üretan oligomerleri ile yapılmak üzere 11 parça total protez, metal döküm iskelet yerine polioksimetilen esaslı bir teknopolimer, akrilik olarak da methylhydroquinone içermeyen methy methacrilate kullanılarak 3 parça parsiyel protez ve 2 üye kompozit inley restorasyonu yapıldı.

3 ay sonra yapılan klinik takipte yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan ve restorasyonları değiştirilen 24 olgunun, 20'sinde iyileşme gözlenirken (Tamamen veya belirgin), 4'ünde iyileşme gözlenmedi. Protezlerinin çıkarılmasını isteyen 2 olguda 3 ay sonra yapılan klinik takipte belirgin iyileşme gözlemlendi. Amalgam restorasyonları kompozit inleyler ile değiştirilen yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanan hastamızda da 3 ay sonra yapılan klinik takipte belirgin iyileşme tespit edildi.

Deri cüzdan ve çanta imalatında çalışan ve çalışırken koruyucu maske kullanmayan bir hastamızda yama testi sonucunda potassium dichromate'a karşı pozitif reaksiyon tespit edildi. Potassium dichromate'ın kullanım alanının çanta, cüzdan ve kemer yapımında kullanılan derilerin yapıştırıcılar olması nedeniyle hastamıza bir süre işine ara vermesi önerildi ve 3 ay sonra OLL'de belirgin iyileşme gözlemlendi.

Olguların klinik teşhis, tedavi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımı Tablo 4-23 ve 24'te gösterilmiştir.

**Tablo 4-23: Olguların klinik teşhis, tedavi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımı**

(iş bırakan olgumuz protezleri çıkarılan gruba dahil edilmiştir)

| Klinik Teşhis        | OLL |      | OLP |      |
|----------------------|-----|------|-----|------|
|                      | n   | %    | n   | %    |
| <b>Tedavi</b>        |     |      |     |      |
| Değiştirmek istemedi | 5   | 29,4 | 19  | 55,9 |
| Protezleri değişti   | 11  | 64,7 | 13  | 2,9  |
| Protezleri çıkarıldı | 1   | 5,9  | 2   | 38,2 |

| Klinik Teşhis           | OLL |      | OLP |      |
|-------------------------|-----|------|-----|------|
|                         | n   | %    | n   | %    |
| <b>Tedavi Sonuçları</b> |     |      |     |      |
| İyileşme yok            |     |      | 4   | 25   |
| Belirgin iyileşme       | 5   | 41,6 | 10  | 62,5 |
| Tamamen iyileşme        | 7   | 58,3 | 2   | 12,5 |

**Tablo 4-24: Olguların histopatolojik teşhis, tedavi ve tedavi sonuçlarına göre dağılımı**  
(iş bırakan olgumuz protezleri çıkarılan gruba dahil edilmiştir)

| Histopatolojik Teşhis   | NSL |      | LS |      |
|-------------------------|-----|------|----|------|
|                         | n   | %    | n  | %    |
| <b>Tedavi</b>           |     |      |    |      |
| Değiştirmek istemedi    | 8   | 38,1 | 16 | 53,3 |
| Protezleri değiştirildi | 12  | 57,1 | 12 | 40,0 |
| Protezleri çıkarıldı    | 1   | 4,8  | 2  | 6,7  |

| Histopatolojik Teşhis   | NSL |      | LS |      |
|-------------------------|-----|------|----|------|
|                         | n   | %    | n  | %    |
| <b>Tedavi Sonuçları</b> |     |      |    |      |
| İyileşme yok            | 1   | 7,6  | 3  | 21,4 |
| Belirgin iyileşme       | 7   | 53,8 | 8  | 57,1 |
| Tamamen iyileşme        | 6   | 46,1 | 3  | 21,4 |

Oral mukoza dışında liken planus lezyonlarının tespit edildiği ve histopatolojik olarak doğrulandığı 3 olgunun 2'sine yama testinde negatif reaksiyon saptanırken 1'inde pozitif reaksiyon saptandı. Pozitif reaksiyon saptanan olguda allerjen madde methyl methacrylate olarak belirlendi ve total protezi üretilen oligomerleri ile yapılarak değiştirildi. Histopatolojik olarak NSL tanısı olan bu olguda 3 ay sonra klinik olarak belirgin iyileşme ve hasta tarafından bildirilen subjektif şikayetlerde anlamlı derecede azalma tespit edildi.

LİR'e neden olan ilaç kullanımının bulunduğu 8 olgunun 4'ünde yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptandı. Negatif reaksiyonun saptandığı 4 olgunun 1'inde mevcut amalgam restorasyonlar kompozit inley restorasyonlar ile değiştirildi ve 3 ay sonra yapılan klinik takipte belirgin iyileşme gözlemlendi. Pozitif reaksiyonun saptandığı 4

olgunun 3'ünde protezler alternatif materyaller değiştirildi ve 3 ay sonra yapılan klinik takipte bir hastada iyileşme gözlenmezken, bir hastada tamamen ve diğer hastada da belirgin iyileşme gözlemlendi.

Van der Meij ve Van der Waal'ın (210) OLP'nin teşhisi için önerdiği klinik ve histopatolojik kriterler kullanılarak olgularımıza final teşhis konuldu. Buna göre 51 hastanın 26'sı OLL ve 25'i de OLP tanısı aldı. Protezlerini değiştirdiğimiz 25 olgu, protezlerini çıkardığımız 2 olgu ve işini bırakan 1 olgu olmak üzere 28 hastanın yama testi ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik. Sonuçta Van der Meij ve Van der Waal'ın klinik ve histopatolojik tanı kriterleri kullanılarak OLP final teşhisi alan 10 olgumuzun 5'inde belirgin ve 2'sinde tamamen olmak üzere iyileşme gözlemlendi.

**Tablo 4-25: Olguların Van der Meij ve Van de Waal tanı kriterleri ve lezyonların tedavi sonuçlarına göre dağılımı**

| Tedavi Sonuçları                                                                                    | İyileşme Gösterenler |      | İyileşme Göstermeyenler |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------|-------------------------|-------|
|                                                                                                     | n                    | %    | n                       | %     |
| <b>Van der Meij ve Van der Waal'ın Klinik ve Histopatolojik Tanı Kriterlerine Göre Final Teşhis</b> |                      |      |                         |       |
| OLL                                                                                                 | 15                   | 68,2 |                         |       |
| OLP                                                                                                 | 7                    | 31,8 | 3                       | 100,0 |

Bu önergenin, iyileşme gösteren olgular OLL olarak değerlendirildiğinde, 7 hastanın teşhisinin hatalı koyulduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA

OLP, en sık görülen non-infeksiyöz inflamatuvar ağız mukozası hastalığıdır (51, 128, 195). Oral mukoza lezyonları nedeniyle dental kliniklere başvuran hastaların %16.2'sini, OLP hastaları oluşturmaktadır (23). Bu lezyonlar, oral mukozanın diğer OLL'leri ile klinik ve histopatolojik olarak ileri derecede benzerlik göstermekle birlikte klinik seyirleri, tedavileri ve prognozları bakımından farklılıkları nedeniyle klinik ve histopatolojik olarak ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklardır (137, 148, 153, 157, 189, 190, 202). Günümüzde halen OLP'yi diğer OLL'lerden ayıracak güvenli bir metodun bulunmadığı söylenmektedir. Önerilen tanı kriterlerinin geçerliliği ve güvenilirliği hakkında mevcut literatürlerde herhangi bir çalışma bulunmaması nedeniyle, klinik veya histopatolojik teşhise tek başına güvenilmemesi gerekmektedir. Bu nedenle bir çok vakada teşhisin klinik muayene, histopatolojik inceleme ve deri yama testinin kombinasyonu ile yapılması önerilmektedir (157, 202). OLL gözlenen hastalarda, hastalığa neden olan faktör saptanır ve bu faktör ortadan kaldırılırsa lezyonda klinik olarak düzelme sağlanabilmektedir. Bu durumun aksine OLP'li hastalarda sadece semptomatik tedavi uygulanabildiğinden hastaların uzun yıllar süresince takip edilmesi ve tartışmalı olmakla birlikte OLP'nin malign transformasyon riskinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir (91, 185, 186).

1978 yılında DSÖ tarafından oral mukoza için prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilen OLP'nin histopatolojik tanı kriterleri arasında keratoz/hiperkeratoz, atrofi ile birlikte değişken oranda epitelyal kalınlaşma, testere dişi görünümünde rete paterni, Civatte veya Colloid cisimciklerinin görülmesi, bazal tabakada likefaksiyon dejenerasyonu, bazal membranda ince band şeklinde eozinofilik materyal ve yüzeyel lamina propriada lenfositten baskın iyi sınırlı bant oluşturan sellüler infiltrasyon belirtilmiştir (220). Van der Meij ve ark. 1999 yılında yaptıkları çalışmada, DSÖ'nün OLP tanısı koyulmasında kullanılmak üzere belirlediği histopatolojik tanı kriterlerinin yeterli derecede objektif olmadığı ve tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu sonucuna varmışlardır (207). Bu durumun başlıca nedeni, DSÖ tarafından belirtilen kriterlerin sadece OLP'ye özgü olmayıp, oral mukozada karşılaşılan tüm likenoid reaksiyonlarda görülebilmesidir (64, 202). Bu durumdan yola çıkarak, OLP tanısı koyulmasında daha kesin ve yüksek oranda tekrarlanabilirlik gösteren tanı kriterlerine ihtiyaç duyulduğu

sonucuna varılmıştır (207). Bu sonuçlara rağmen DSÖ tarafından OLP için belirlenen tanı kriterlerinin OLP'nin teşhisinde kullanılmasına bir süre daha devam edilmiş ve de bu süreçte yapılan çalışmalarda, hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerinin belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir. 2002 yılında Van der Meij ve ark. OLP'nin tanısında, 1978 yılında DSÖ tarafından belirlenmiş olan genellikle simetrik dağılım göstermesi, küçük beyaz bir papül olarak başlayıp büyüyerek retiküler form alabilmesi, halkalar şeklinde olması veya plak paterni gösterebilmesi, karakteristik özelliği olan yüzeyden hafifçe yükselmiş bezya-gri renkli ağ şeklinde wickham çizgilerinin gözlenmesi, retiküler, atrofik, eroziv ve büllöz formlarının bulunması gibi klinik kriterlerin histopatolojik kriterlere oranla daha yüksek tekrarlanabilirlik gösterdiğini; ancak yine de tam anlamıyla bir objektifliğe sahip olmadığı sonucuna varmışlardır (208). Van der Meij ve Van der Waal, önceki çalışmalarda elde ettikleri klinik ve histopatolojik verileri bir bütün olarak ele alarak 2003 yılında yaptıkları çalışmanın sonucunda, OLP'nin teşhisinde klinikopatolojik korelasyonun bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu veriler kullanılarak, OLP ve OLL'nin klinik ve histopatolojik teşhis kriterlerini (Tablo 2-3) revize etmişlerdir (210). Ancak belirlenen bu kriterlerin geçerliliği ve güvenilirliğini sınanan bir çalışmaya literatürde rastlanmamaktadır.

Bu nedenle, yaptığımız çalışmada restoratif veya protetik rehabilitasyon amacıyla kullanılan dental materyaller ile topografik olarak ilişkili OLL'lerin klinik ve histopatolojik özelliklerini araştırılması amaçlandı. Çalışma kapsamı içinde aldığımız detaylı anamnez, yaptığımız laboratuvar incelemeleri ve yama testi sonuçlarından faydalanılarak, OLL'ye neden olabilecek diğer faktörler ekarte edildi. Yama testi sonucu pozitif olan hastalara, restorasyonların alternatif materyaller ile değiştirilmesi önerildi ve bu tedaviyi kabul eden hastalarda, restorasyonlar değiştirildikten sonra lezyonların iyileşmesi klinik olarak değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda OLP ile dental materyallerin neden olduğu OLL arasında mevcut olan klinik ve histopatolojik benzerlikler ve farklılıklar ortaya koyulmaya çalışıldı. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, literatür ile karşılaştırılarak, Van der Meij ve Van der Waal'ın önerdiği tanı kriterlerinin OLP ile OLL teşhisindeki önemi değerlendirildi.

Çeşitli çalışmalarda dental restoratif materyallere karşı gelişen gecikmiş tipte duyarlılık reaksiyonları ile OLP arasında bir ilişki tespit edilmiş olmasına (108, 113,

116, 188) rağmen, bir sebep sonuç ilişkisi kanıtlanamamıştır (53, 54, 88). Bu tür lezyonların, dolgular nedeniyle meydana gelen friksiyon veya Koebner fenomeni, dolgulardan salınan bileşikler nedeniyle meydana gelen toksik reaksiyonlar ve mikrobiyal dental plak ayrı tutulduğunda, tipik olarak kontakt allerji nedeniyle de oluşabileceği bildirilmektedir (54, 62, 90, 93, 188).

Bu tür lezyonların adlandırılmasında, hangi terimin kullanılması gerektiği konusunda terminolojik açıdan da çeşitli belirsizlikler bulunmaktadır. OLL, OLR, OLDR, likenoid kontakt stomatit, likenoid stomatit, liken planus benzeri lezyon veya OLP terimlerinin hangisinin kullanılmasının uygun olduğu konusunda, ortak bir karar bulunmamaktadır (160).

Dunsche ve ark. amalgam ile ilişkili doku değişiklikleri sonucunda oluşan lezyonlara sahip hastalarla, ağızlarında amalgam restorasyonu bulunmayan OLP hastaları arasında sadece klinik değil, aynı zamanda histopatolojik olarak da kesin bir ayırımın yapılmasının mümkün olmadığını belirtmişlerdir (49). Rogers ve Bruce ise tüm bu terimlerin, dokularda oluşan aynı özelliklere sahip değişiklikleri ifade ettiklerini belirterek, restorasyonlar ve benzeri allerjenler ile lezyonlar arasında klinik bir ilişki tespit edilebilirse, bu lezyonların adlandırılmasında likenoid kontakt stomatit teriminin tercih edilmesinin uygun olacağını bildirmişlerdir (160, 161). Biz yaptığımız çalışmada, bu lezyonların gerek klinik, gerekse de histopatolojik ayırımın kesin olarak yapılamayacağı gerçeğinden yola çıkarak, histopatolojik bulgular ışığında LİR'i, DMİLR'yi, OLP'yi, SLE'de görülen OLL'yi de kapsayan, histopatolojisi likenoid karakterli mukoza reaksiyonu olarak özetlenebilecek likenoid stomatit terimini kullanmayı tercih ettik.

1978 yılında DSÖ tarafından belirlenen ve sonraki yıllarda Van der Meij ve Van der Waal (210) tarafından revize edilen OLP tanı kriterleri arasında yer alan “bilateral az veya çok simetrik lezyonların varlığı” kriterine paralel olarak, Henriksson ve ark. klasik OLP görüntüsüne sahip “tüm bukkal mukozayı ve bazen dilin lateral yüzeylerini etkileyen yaygın retiküler bilateral lezyonların”, amalgam restorasyonlar ile ilişkisi olmadığını bildirmişlerdir (87). Bu kriterden yola çıkarak, bilateral dental restorasyonları bulunan kişilerde, restorasyonların mukoza yüzeylerine temas eden bölgelerde gelişen lezyonların, yanlışlıkla klinik olarak OLP tanısı alması kaçınılmaz

olacaktır. Benzer şekilde histopatolojik olarak saptanan mukoza değişiklikleri de OLP'den ayıramaz özellikler içerecektir.

Bolewska ve ark (21) ile Warvunge ve Larsson (214), dental restoratif materyallerin oral kavitede neden oldukları yan etkileri gözleyebilmek için, oral mukoza ile dental restorasyonların mutlaka temas halinde bulunmaları gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ancak restorasyon içerisindeki allerjen bileşenler çözünerek, tükürük içerisinde yayılırsa, mukoza lezyonlarının temas alanları dışında da gözlenebileceği bildirilmiştir (117). Bizim çalışmamızda ise, bilateral az veya çok simetrik retiküler lezyonların bulunması kriterinden yola çıkılarak, klinik olarak OLP teşhisi konulan olan 34 olgunun 33'ünde, bukkal mukozaya temas eden bilateral restorasyonların bulunduğu tespit edildi. Yama testi sonuçları doğrultusunda 13 olgunun protezleri değiştirilirken, 1 olguda sadece protezler çıkarıldı. 3 ay sonra yapılan klinik kontrolde, 10 olguda iyileşme (belirgin veya tamamen) gözlenirken, 4 olguda iyileşme gözlenmedi. Çalışmamızda elde edilen bu sonuç, kesin olarak tanımlanmış olan klasik OLP görünümünün ve benzer koşulları öngören OLP'nin klinik tanı kriterinin, her vaka için geçerliliğini çelişkiye düşürdüğünü ve bu nedenle revizyona ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir.

Issa ve ark. dental materyaller ile ilişkili OLL gözlenen hastalarda yaptıkları çalışmada, hastalar tarafından ifade edilen subjektif semptomların hafiften ağıra kadar değişkenlik gösterdiğini, en fazla bildirilen semptomun ise ağız ve dil yanması olduğunu belirtmişlerdir. Bu semptomu ağrı, yemek yemede zorluk, hassasiyet, metalik tat ve tat almada bozukluğun izlediğini bildirmişlerdir (98). Buna ek olarak, allerjik yanıt ile metalik tat veya ağız kuruluğu gibi bazı oral şikayetlerin birbirine bağlamasının zor olduğu (92, 100); ancak lokal toksik reaksiyonların en önemli semptomunun da metalik tat olduğu bildirilmektedir (65, 73). Bizim çalışmamızda en fazla bildirilen subjektif semptomun %80 ile ağız yanması olduğu ve bunu %29 ile acı ve ekşi yiyecekler yenmesi sonucu semptomlarda gözlenen artışın, %15 ile metalik tadın ve %11 ile yemek yemede zorluğun izlediği belirlendi. Yama testi sonucunda pozitif ve negatif reaksiyon saptanan olgular arasında subjektif semptom farklılığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Metalik tat 51 hastanın sadece 8'inde subjektif semptom olarak bildirilirken, yama testi sonucunda 6'sında pozitif reaksiyon saptandı. 3 hastada restorasyonlar alternatif materyaller ile değiştirildi, 2'sinde tamamen

1'inde belirgin iyileşme gözlemlendi. Çalışma kapsamında negatif reaksiyon saptanan olgularda protezler değiştirilmediğinden lokal toksik reaksiyon varlığı hakkında yorum yapılamamaktadır.

Literatürlerde dental restorasyonlarda kullanılan metal alaşımların, stomatitis, gingivitis, periodontitis ve hatta alveolar kemik kaybı gibi lokal patojenik etkilere neden olabildiği belirtilmektedir (73, 120). Genel olarak bu reaksiyonlar, metal alaşımlarını içeren dental restorasyonların uygulanmasından kısa bir süre sonra ortaya çıkmaktadır (65, 73). Bizim çalışmamızda olguların %28'inde hastalar, lezyonların dental restorasyonların uygulanmasından hemen sonra ortaya çıktığı belirtirlerken, %14'ünde bu süre 1-12 aya ulaşmıştır. Geriye kalan olgularda ise bu sürenin 1-5 yıl, 5-10 yıl ve 10-35 yıl arasında değişkenlik gösterdiği tespit edilirken, bazı vakalarda lezyonlar hasta tarafından fark edilmeyerek, rutin diş hekimi muayenesi sırasında teşhis edilmiştir.

OLP'nin çeşitli sistemik hastalıklarla olan ilişkisinin bilinmesine rağmen, bu birlikteliğin nedenselliği veya rastlantısalığının saptanmasının oldukça zor olduğu belirtilmektedir (25, 211). Az sayıda OLP hastasında tesadüfi olarak sistemik hastalıklara rastlanabilirken, bu durumun doğrudan OLP ile ilişkilendirilmesi gereksizdir. Nispeten yaygın bir hastalık olan OLP, çoğunlukla sistemik hastalık olasılığının zaten artmış olduğu 50 yaş üzeri kişilerde görülmektedir (175). OLP ile sistemik hastalık arasındaki ilişkinin, hastalığın doğrudan bir sonucu olmadığı, altta yatan hastalığın tedavisi sırasında kullanılan ilaçların, mukozal toksik etkileri ile gelişen LİR olduğu düşünülmektedir (118, 177, 179).

Çalışmamızdaki olguların 33'ünde herhangi bir sistemik hastalık ile birliktelik izlenmezken, 18 hastanın 10'ununda kardiovasküler, 9'unda endokrin sistem, 5'inde iskelet ve kas sistemi, 2'sinde psikiyatrik, 1'inde gastrointestinal sistem ve 1'inde santral sinir sistemi rahatsızlıkları ile birliktelik belirlendi. Hastalıkları nedeniyle sürekli ilaç kullanan 18 olgudan sadece 8'inde likenoid reaksiyona neden olabilecek ilaç kullanımı tespit edildi.

Oral LİR'in antimalaryal ve nonsteroid antinflamatuar ilaçlar, antihipertansif ajanlar, ACE inhibitörleri, oral hipoglisemik ajanlar, diüretikler ve beta-blokerler gibi sistemik ilaçların kullanımıyla ortaya çıktığı bilinmektedir (159). LİR'in klinik olarak belirlenmesinin daha çok subjektif kriterlere dayanmasına rağmen, oral lezyonların unilateral ve eroziv özellikte olmaya eğilimi olduğu da bildirilmektedir (119, 156).

Histopatolojik olarak, infiltrasyonun derine doğru daha diffüz paternde devam etmesi, infiltrat içinde eozinofillerin belirgin olması ve epitelin tüm kalınlığında (OLP'de sıklıkla bazal tabaka düzeyinde daha belirgin olarak izlenen) yaygın ve çok sayıda diskeratotik/apoptotik hücrelerin varlığı, ilaçların neden olduğu LİR'de daha sık görülen ve bu lezyonların OLP'den patolojik olarak ayırımında kullanılabilecek kriterler arasında yer almaktadır (119, 178). Buna ek olarak sitoplazmanın bazal keratinositlerine bağlanan otoantikörlerin tespit edilmesi, LİR'in tanımlanmasında önerilmiş; ancak bunun özgünlük ve duyarlılığının bulunmadığı da bildirilmiştir (119). LİR'in en güvenli teşhis metodu, sorumlu olduğu düşünülen ilacın kullanımının kesilmesiyle lezyonlarda iyileşmenin gözlenmesi ve hastanın ilaca tekrar başlamasıyla, lezyonların da yeniden oluşmasıdır (52). Bu metodun pratikte uygulanmasının zorluğuna ve yeterli derecede güvenli olmayışına ek olarak, likenoid reaksiyonlarda iyileşme suçlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesinden aylar sonra gözlenmemektedir. Bununla birlikte LİR'in hastaların ilacı kullanmaya başlamasından aylar sonra ortaya çıkabileceği de bilinmektedir (137).

LİR'e neden olan ilaç kullanımının tespit edildiği hastaların kullandığı ilaçların hipertansiyon için kalsiyum kanal blokerleri, beta-blokerler ve ACE inhibitörleri ve depresyon için trisiklik antidepresan ilaçlar olduğu belirlendi. Hastaların hiçbirinde LİR'i düşündürecek bir cilt lezyonuna rastlanmadı. Bu olguların histopatolojik bulguları OLDR ile uyumlu bulundu. Yapılan laboratuvar incelemeleri sonucunda, bu hastaların ESH'lerinin normal sınırlar içerisinde olduğu tespit edildi. Bu 8 olgunun 4'ünde, yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptandı.

Pozitif reaksiyonun saptandığı 4 olgunun 3'ünde protezler alternatif materyaller değiştirildi. 3 ay sonra yapılan klinik kontrolde, bir hastada iyileşme gözlenmezken, bir hastada tamamen ve diğer hastada da belirgin iyileşme gözlendi. İyileşmenin gözlenmediği hastada, yama testinin yalancı pozitifliği veya zeminde OLP veya likenoid doku reaksiyonuna yol açan bir ilaç toksisitesi düşünülebilir. Eğer yama testinin yalancı pozitifliğini bir kenara ayıracak olursak, hastalarımızın ilaç kullanımının devam etmiş olması nedeniyle bir olgumuzda OLP ile likenoid bir ilaç reaksiyonunun klinik ve histopatolojik ayırımının sağlıklı olarak yapılamadığı ortaya çıkmaktadır.

Negatif reaksiyonun saptandığı 4 olgunun 1'inde mevcut amalgam restorasyonlar kompozit inley restorasyonlar ile değiştirildi ve 3 ay sonra yapılan klinik

kontrolde belirgin iyileşme gözlemlendi. Hastanın ilaç kullanımını bırakmamasına ve yama testinin negatifliğine karşın, restorasyon materyallerinin değiştirilmesini takiben iyileşmenin olması dikkat çekicidir. Bu durum, yama testinin yalancı negatifliği ve restorasyonun kontakt iritan veya toksik etkisiyle açıklanabilir. Benzer şekilde çalışma grubumuz içinde yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanmasına rağmen, protezlerin değişimi veya çıkarılması suretiyle antijenden uzaklaştırılarak, klinik olarak gerilemenin gözlemlendiği 2 adet olgunun varlığı, bu hipotezi güçlendiren bulgular arasındadır.

Günümüzde dental materyallerin neden olduğu OLL'nin teşhisi; klinik görünüm, OLP/OLL'yi öneren histopatolojik sonuç, yama testi sonucu ve lezyon ile restorasyon arasındaki anatomik ilişkiye dayanmaktadır (102, 115, 117). Amalgam ile ilişkili OLR ile OLP'nin birbirinden ayrılmasında kabul edilmiş kriterlerin bulunmaması, histopatolojik bulguların tek başına teşhiste ne kadar etkili olduğu sorusunu akla getirmektedir. Yapılan bir çalışmada, 5 oral patolojiden bir tanesi bu iki durumun genellikle histopatolojik olarak birbirinden ayrılabilirliğini belirtirken, 4 tanesi ise bu ayrımın sadece bazen yapılabileceğinin belirtmiştir. Çalışma sonucunda histopatolojik teşhis için duyarlılık ve özgünlük, %40 ve %32 olarak tespit edilmiştir (202).

Thornhill ve ark. ın yaptıkları çalışmada 5 oral patolojiden 12 OLP vakası ile 12 amalgam ile ilişkili OLR vakasını histopatolojik olarak teşhis etmeleri istenmiştir. Sonuçta OLP ile amalgam ile ilişkili OLR'nin birbirinden ayrılmasında patolojiler arasında bireysel farklılıkların bulunduğu ve patolojilerin hiçbirinin 12 OLP vakasından 7'sini ve 12 amalgam ile ilişkili OLR vakasından 2'sini doğru teşhis edemedikleri belirlenmiştir (202). Sonuç olarak likenoid reaksiyon içeren oral mukoza biyopsisi inceleyen patolojiler arasında uyum oranının çok düşük olduğu bu çalışma sonuçları ışığında söylenebilir. Çalışmamızda Van der Meij ve Van der Waal'ın klinik ve histopatolojik tanı kriterleri kullanılarak, final teşhisi OLP olan 10 olgumuzun 7'sinde iyileşme gözlemlendi. İyileşme gösteren olgular OLL olarak değerlendirildiğinde 7 hastanın teşhisinin hatalı koyulması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu durumun Van der Meij ve Van der Waal'ın önerdiği klinik ve histopatolojik tanı kriterlerinin güvenilirliğinin sorgulanmasını gündeme getirmektedir. "OLL ile topografik olarak ilişkili dental restorasyonları bulunan olgularda, yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan allerjenleri içeren restorasyonlar, alternatif materyaller ile

değiştirildiğinde iyileşme gözlenirse OLP değildir” kriterinin, klinik teşhis kriterlerine eklenmesi çalışma grubumuzdaki olguların tümünün doğru teşhis edilmesini sağlayacaktır.

Thornhill ve ark. yaptıkları çalışmanın sonucunda iki değişkenli analiz kullanarak amalgam ile ilişkili OLR ile OLP’nin birbirinden ayrılmasında histolojik olarak 4 özelliğin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bunlar; tüm veya bazı alanlarda derinden yüzeye doğru giden inflamatuvar infiltrat, fokal perivasküler infiltrat, bağ dokusunda plazma hücreleri ve nötrofillerin bulunmasıdır. Bu nedenle amalgam ile ilişkili OLR’nin OLP’den ayırt edilmesinde epitelyal değişikliklerden çok bağ dokusundaki infiltratın karakteristiği daha çok önem taşıdığı belirtilip, bu karakteristik özelliklerin amalgam ile ilişkili OLR’nin OLP’den ayırt edilmesinde kullanılırken, nötrofil ve plazma hücrelerinin kümelenmesine neden olabilmesinden dolayı kandidal infeksiyonun varlığı ve ülserasyonların ekarte edilmesi, önerilmektedir (202). Bizim çalışmamızda lezyon bölgesinden alınan sürüntü örneklerinin yapılan mikolojik incelemesinde olguların %25’inde *Candida Albicans*’ın ürediği belirlendi. Hastalara uygun antifungal tedavi uygulanmasını takiben yapılan biyopsi işleminde doku örneği, retiküler lezyonların tek başına bulunduğu alanlardan tercih edildi. Histopatolojik incelemede klinik olarak OLL tanısı alan grupta subepitelyal alanda sadece perivasküler lenfositik infiltrasyonun varlığının OLP grubuna göre anlamlı bir parametre olduğu gösterildi.

Van der Meij ve Van der Waal, tüm veya bazı alanlarda band şeklinde infiltratın OLP’nin teşhisinde en önemli teşhis özelliği olduğunu belirtmişlerdir (210). Thornhill ve ark. ise çalışmalarında bu özelliğin amalgam ile ilişkili OLR’nin OLP’den ayırt edilmesinde başarıyla kullanılmasına rağmen iki değişkenli analiz sonuçlarına göre anlamlı sonuca ulaşamamıştır (202). Bizim çalışmamızda klinik olarak OLP tanısı alan grupta, subepitelyal alanda bant oluşturan lenfositik infiltrasyonun varlığının, OLL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu. Histopatolojik olarak LS tanısı alan grupta, subepitelyal alanda sadece bant oluşturan lenfositik infiltrasyonun varlığının, NSL grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulundu. İyileşme gösteren ve iyileşme göstermeyen gruplar arasında histopatolojik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu durum şöyle değerlendirilebilir: iyileşme gözlenen olgular OLL, iyileşme gözlenmeyen olgular OLP ise, final teşhis

olarak kullandığımız histopatolojik kriterler, OLL ve OLP'nin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde ayırt edilmesini sağlayamamaktadır. Subepitelyal alanda bant oluşturan ve derin perivasküler komponenti olan lenfositik infiltrasyon ve sadece perivasküler lenfositik infiltrasyonu olan grupların, histopatolojik olarak OLL olduğu söylenebilir.

Bu konuda mevcut olan diğer bir tartışma konusu ise dental metal restorasyonlarla ilişkisi bulunan OLP lezyonu olan hastalarda yama testinin değeri ne olduğudur. Buna ek olarak dental metal restorasyonların değiştirilmesi zaman alan ve pahalı bir işlem olduğundan restorasyonların değiştirilmesi, dental metal restorasyonu ile yakın ilişkide bulunan likenoid doku değişikliklerinden elde edilen objektif kanıta dayanmalıdır (117, 160).

Dunsche ve ark yama testi sonuçlarını gözetmeksizin amalgam restorasyonları değiştirdikleri çalışmalarında lezyonlarda %97,1 oranında iyileşme gözlemlemiştir. Oral veya kütanöz liken planusu bulunan hastalarda amalgam restorasyonların değiştirilmesinin lezyonların iyileşmesi üzerine az bir etkisi olduğunu belirtirken yine de kütanöz liken planus lezyonları olmayan hastalarda amalgam restorasyonların değiştirilmesini önermişlerdir (49).

Oral mukoza dışında liken planus lezyonlarının tespit edildiği ve histopatolojik olarak doğrulandığı 3 olgunun 2'sine yama testinde negatif reaksiyon saptanırken 1'inde pozitif reaksiyon saptandı. Pozitif reaksiyon saptanan olguda allerjen madde methyl methacrylate olarak belirlendi ve total protezi üreten oligomerleri ile yapılarak değiştirildi. Histopatolojik olarak NSL tanısı olan bu olguda 3 ay sonra klinik olarak belirgin iyileşme ve hasta tarafından bildirilen subjektif şikayetlerde anlamlı derecede azalma tespit edildi. Bu da dental restorasyonlarla ilişkili likenoid doku reaksiyonu dışında, non-spesifik histolojik değişikliklerin olabileceğini desteklemektedir.

Yama testi, doğru uygulandığında kontakt duyarlanmayı ortaya çıkaran bilimsel bir prosedür olarak kabul edilmekle beraber yama testinin sınırlayıcı faktörü test metodolojisi veya test bileşiklerinin konsantrasyonu nedeniyle ortaya çıkan yanlış pozitif veya negatif sonuçlardır (21, 95, 117, 151).

Thornhill ve ark. amalgam restorasyonların oral mukozada likenoid lezyonlara neden olduğunu, bu lezyonların OLP'nin çok sayıda özelliğini göstermesine rağmen bazı klinik özelliklerle birlikte civa ve amalgama karşı yapılan deri yama testi

sonucunun, restorasyonların değiştirilmesi ile hangi hastalara yarar sağlayacağını ve hangilerine yarar sağlamayacağını ayırmada yardımcı olacağını belirtmişlerdir. Sonuç olarak amalgam restorasyon ile lezyon arasında güçlü klinik ilişkiye ek olarak pozitif yama testi sonucu amalgam restorasyonun değiştirilmesiyle lezyon iyileşme kaydedilmesinde iyi bir prediktör olabileceğini öne sürmüşlerdir (201).

Buna karşın, Skoglund ve ark. ise amalgam bileşiklerine karşı yama testi pozitif ve negatif olan vakalar arasında iyileşme oranında anlamlı herhangi bir farklılığın olmadığını gözlemlemişler ve likenoid karakterli oral mukozal lezyonu olan hastalarda epikütanöz yama testinin çok az bir prognostik değeri olduğunu belirtmişlerdir (187).

Laine ve ark. ise yama testi pozitif olanlarda %42 ve yama testi negatif olanlarda %20 oranında iyileşme tespit etmişlerdir (4). Issa ve ark. OLL'si bulunan hastalarda pozitif yama testi sonucu olanların %90'ında ve negatif sonucu olanların %68'inde amalgam restorasyonlar değiştirildikten sonra iyileşme gözlemlemişlerdir (99). Araştırmacılar pozitif yama testi sonuçlarına sahip hastalardaki yüksek iyileşme düzeyine karşın, negatif yama testi sonuçlarına sahip hastalardaki anlamlı yüzde, yama testinin amalgam restorasyonların değiştirilmesinde indikatör olarak kullanımının bir takım limitlere sahip olduğu görüşünü desteklemişlerdir (64, 99). Restorasyonların alternatif materyaller ile değiştirilmesi sonrası iyileşme gözlemlendiğinden, klinik değerinin tartışmalı olmasına rağmen yama testinin klinik prosedürün bir rutini olması gerektiği kanısındayız.

Bizim çalışmamızda yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanan 9 olgudan 1'i protezlerini çıkarmayı kabul ederken bir diğeri amalgam restorasyonlarının kompozit inleyler ile değiştirilmesini istedi. 3 ay sonra yapılan klinik takipte her iki olguda da belirgin iyileşme gözlemlendi. Yama testin sonucunda pozitif reaksiyon saptanan 26 olgudan 22'sinde iyileşme gözlenirken, 4'ünde iyileşme gözlenmedi.

Dental restorasyonlarda çeşitli malzemeler kullanılmakta ve literatürde allerjik reaksiyonlar ile dental restoratif materyaller arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu yayınların çoğu metal içeren dental materyallerin oral mukozadaki allerjik reaksiyonlarına değinmiştir (108, 150, 153, 190) ve topografik olarak dental restorasyonlar ile ilişkili likenoid lezyonlarda kontakt allerji %67.8 olarak bildirilmektedir (117). Bizim çalışmamızda ise dental seri ile yapılan yama testi

sonucunda %82,35 pozitif reaksiyon saptandı. Gruplar arasında yama testi pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Civa bileşiklerinden birine karşı gelişen pozitif yama testi sonucu bileşiklerin tümüne veya civanın kendisine karşı bir cevap olduğunu göstermemektedir. Bununla birlikte yama testi, eğer bazı malzemeler belirli hastalarda kullanılırsa kontakt allerji reaksiyonu riskinin olduğunu göstermesi şeklinde de değerlendirilmektedir (21, 95, 117). Tüm dental metaller için yapılan yama testi sadece dental amalgam bileşiklerine karşı gelişen hipersensiviteyi değil aynı zamanda likenoid kontakt stomatite neden olan altın, palladium, beryllium gibi diğer dental metallere karşı hipersensiviteyi de tanımlamaktadır (108, 117, 153).

Çalışmamızda yama testi sonucunda en sık pozitif reaksiyon veren allerjen %40,4 ile methylhydroquinone olarak tespit edilirken, bunu %33,3 ile copper sulfate ve goldsodiumthiosulphate, %28,5 ile palladium chloride, %26,1 ile cobalt chloride, %21,4 ile mercury, %19 ile potassium dichromate ve nickel sulfateın takip ettiği belirlendi. Hiçbir hastada Colophony, 4-tolydiethanolamine, aluminium chloride hexahydrate ve tin'e karşı pozitif reaksiyon saptanmadı.

Birçok çalışmada OLP veya OLL'lerin yama testi sonucu gözetmeksizin dental restorasyonların değiştirilmesi sonucu görülen iyileşme bildirilirken (49, 99, 227), klinik olarak iyileşmenin nedenin ne olduğu konusu da sorgulanmaktadır. İyileşme, gecikmiş tip hipersensivite reaksiyonuna neden olan antijen stimülasyon kaynağının kaldırılmasıyla mı yoksa elektrog galvanizm veya Koebner fenomenine neden olan friksiyon gibi travma kaynağının kaldırılmasıyla mı meydana gelmektedir (160)? Bu nedenle OLL'nin etyolojisi bazı hastalarda restorasyon eski ve yüzeyi pürüzlü hale geldiğinde friksiyon ile oluşan kronik irritasyonun oral bulgusu olarak görülürken bazılarında gecikmiş hipersensivite reaksiyonunun klinik sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır (100, 160).

Allerjik kontakt lezyonlar önceden aynı kimyasallar ile sensitizasyonu gerektirirken (100), irritan kontakt lezyonlar, kimyasallarla primer kontakt sonucu gelişen lokal inflamasyondur. Kronik toksik reaksiyon ise toksik ajanının düşük konsantrasyonlarda uzun zaman periyodu içinde tekrarlayan veya sürekli etkisi ile meydana gelmektedir (101). Klinik olarak lokalize toksik reaksiyonların kontakt allerjik

reaksiyonlardan ayrılmasının oldukça zor olduğundan, teşhisin genellikle negatif yama testi sonucuna dayandığı belirtilmektedir (187).

Wong ve Freeman yama testi negatif olan OLL'si bulunan hastalarda amalgam restorasyonların değiştirilmesiyle iyileşme gözlemlendiğini, iritan faktörün kaldırılmasıyla Koebner fenomenine neden olan elementin azaltılmasının iyileşmeden sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (227).

Laeijendecker ve ark. yaptıkları çalışmada inorganik cıvaya karşı yama testi pozitif olan bireylerde restorasyonların değiştirilmesiyle 1 ila 4 ay içinde iyileşmenin sağlandığı gözlemlenmişler ve OLP lezyonlarının dental amalgam restorasyonlar ile temasta bulunduğu anda, allerjik kontakt stomatitin OLP'nin etyolojisinde önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (112).

Amalgam restorasyonları değiştirilen hastaların %90'ında tamamen iyileşme veya belirgin iyileşme görülmektedir. Bu iyileşme restorasyon değiştirildikten 1 hafta ila 3 ay arasında tespit edilmektedir (99, 117). En iyi iyileşme restorasyonlar ile kontakta olan lezyonlarda görülürken, en zayıf iyileşme de kontakta olmayan lezyonlarda görülmektedir (87). Metal alt yapı bileşikleriyle ilişkili oral lezyonlar da bildirilmiş ve protezlerin değiştirilmesiyle belirgin veya tamamen iyileşme gözlenmiştir (120, 132, 141).

Bolewska ve ark. amalgam restorasyonları, kompozitler ve altın alt yapı porselen kuronlarla yer değiştirmişler veya akrilik splintler kullanarak amalgam restorasyonların oral mukozaya temasını önlemişlerdir. Sadece amalgam restorasyonlar ile temas alanında sınırlı olan 25 lezyondan 24'ü, amalgam restorasyon ile temas alanını aşan mukozadaki lezyonların 11'inden sadece 1'i iyileşme gözlemlenmiştir (21).

Bizim çalışmamızda dental seri ile yapılan yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan 42 olgunun 5'inde pozitif reaksiyon veren maddelerin ağız içinde bulunmadığı belirlendi. Pozitif reaksiyonun saptandığı bu 37 olgunun önerilerimize rağmen sadece 24'ü protezlerinin alternatif materyaller ile değiştirilmesini kabul ederken 1 olgu protezlerinin çıkarılması istedi. Yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanan hastalarımızda biri amalgam restorasyonlarının değiştirilmesini isterken bir diğeri de protezlerinin çıkarılmasını istedi.

3 ay sonra yapılan klinik takipte yama testi sonucunda pozitif reaksiyon saptanan ve restorasyonları değiştirilen 24 olgunun, 20'sinde iyileşme gözlenirken (Tamamen veya belirgin), 4'ünde iyileşme gözlenmedi. Protezlerinin çıkarılmasını isteyen 2 olguda 3 ay sonra yapılan klinik takipte belirgin iyileşme gözlemlendi. Amalgam restorasyonları kompozit inleyler ile değiştirilen yama testi sonucunda negatif reaksiyon saptanan hastamızda da 3 ay sonra yapılan klinik takipte belirgin iyileşme tespit edildi.

Deri cüzdan ve çanta imalatında çalışan ve çalışırken koruyucu maske kullanmayan bir hastamızda yama testi sonucunda potassium dichromate'a karşı pozitif reaksiyon tespit edildi. Potassium dichromate'ın kullanım alanının çanta, cüzdan ve kemer yapımında kullanılan derilerin yapıştırıcılar olması nedeniyle hastamıza bir süre işine ara vermesi önerildi ve 3 ay sonra OLL'de belirgin iyileşme gözlemlendi.

Çalışma sonuçlarımız ışığında, OLP ile OLL arasındaki ayırımın tek başına histopatolojik kriterler ile yapılabilmesinin mümkün olmadığı ve likenoid lezyonların klinik ve histopatolojik özellikleri göz önüne alarak kıyaslayan Van der Meij ve Van der Waal (210) klinik ve histopatolojik tanı kriterlerinin, olguların yaklaşık %30'unda bu ayırımı yardımcı olmadığı söylenebilir. Ancak subepitelyal perivasküler lenfositik infiltrasyonun derine doğru devam etmesi veya bazal tabakada dejenerasyonun belirgin olmadığı ancak subepitelyal bant oluşturan veya oluşturma eğilimi gösteren, derinde perivasküler komponenti olan olgularda, OLP'den güvenilir bir şekilde uzaklaşılabilir. İlginç bir bulgu olarak, final teşhisi (tedavi ile düzelme esasına göre) OLL olan olgularda her zaman likenoid doku reaksiyonlarının görülmediği, bu grupta non-spesifik inflamatuvar reaksiyonların da görülebileceği hatırlanmalıdır.

Sonuç olarak, oral mukozada likenoid doku reaksiyonu saptanan olgularda kullanılacak histopatolojik terminoloji, "likenoid stomatit" terimi altında toplanması gerektiğini önermekteyiz. Özellikle dental restorasyonları olan bireylerde klinik ve histopatolojik teşhisin, OLP olarak kabul edilmeden önce, mutlaka dental restoratif materyallere karşı gelişmiş bir mukoza reaksiyonu olasılığının ekarte edilmesini, tedavi ve teşhisin bu bulgular ışığında gözden geçirilmesini önermekteyiz. Bulgularımız sınırlı sayıda hastaların klinik ve histopatolojik inceleme sonuçlarını yansıtmakla birlikte bu konuda yapılacak detaylı ve daha geniş vaka grubu içeren serilere ışık tutacağı ve Van der Meij ve Van der Waal'ın OLP-OLL sınıflandırmasına ek olarak önerdiğimiz noktalar açısından revizyonunun gerekliliğine işaret etmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003;1:10-31.
2. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162:1515-20.
3. Abell E, Presbury DG, Marks R, Ramnarain D. The diagnostic significance of immunoglobulins and fibrin deposition in lichen planus. *Br J Dermatol* 1975;93:17-24.
4. Ak G, Diler AS, Koray M, Oğuz FS, Önal AE, Ordulu M, Çarın M, Tanyeri H. HLA Antigens in Erosive Oral Lichen Planus. *Balk J Stom* 2006;10:7-11.
5. Al Robaee AA, Al Zolibani AA. Oral lichen planus and hepatitis C virus: is there real association? *Acta Dermatol Alp Panonica Adriat* 2006;15(1):14-19.
6. Albilia JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(9):823-8.
7. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:642-654.
8. Allen CM, Beck FM, Rossie KM. Relation of stress and anxiety to oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986;61:44-46.
9. Almeyda J, Levantine A. Drug reactions: XVI. Lichenoid drug eruptions. *Br J Dermatol* 1971;85:604-607.
10. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Eng J Med* 1994;330:827-838.
11. Arndt KA. Lichen Planus In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editors. *Dermatology in general medicine*, 4 th ed. New York: McGraw-Hill Book Company, 1993;1134-44.
12. Atkinson K, Weller P, Ryman W, Biggs J. PUVA therapy for drug-resistant graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1986;1:227-236.
13. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Herpes simplex virus (HSV)-associated erythema multiforme (HAEM): a viral disease with an autoimmune component. *Dermatol Online J* 2003;9:1.
14. Auzevie V, Mahe E, Marck Y, Auffert N, Descamps V, Crickx B. Oral lichenoid eruptions due to methacrylate allergy. *Contact Dermatitis* 2001;45:241.

15. Axell T, Rundquist L. Oral lichen planus-a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15:52-56.
16. Ayangco L, Rogers RS 3rd. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:195-205.
17. Aydemir EH. Allerjik kontakt dermatit. *Türkiye Klin Allerji* 2005;1:19-21.
18. Barret AP, Bilous AM. Oral patterns of acute and chronic graft-versus-host disease. *Arch Dermatol* 1984;120:1461-1465.
19. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect* 1966-67;62:21-78.
20. Bolewska J, Holmstrup P, Moller-Madsen B, Kenrad B, Danscher G. Amalgam associated mercury accumulation in normal oral mucosa, oral mucosal lesions of lichen planus and contact lesions associated with amalgam. *J Oral Pathol Med* 1990;19:39-42.
21. Bolewska J, Hansen HJ, Holmstrup P, Pindborg JJ, Stangerup M. Oral mucosal lesions related to silver amalgam restorations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:55-58.
22. Bong JL, Lucke TW, Douglas WS. Lichenoid drug eruptions with proton pump inhibitors. *BMJ* 2000;320:283.
23. Bornstein MM, Lüönd-Valeskeviciute I, Altermatt HJ, Stauffer E, Buser D. Oral mucosal lesions diagnosed in a stomatology service. An examination of clinico-pathological findings from the year 2003. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2006;116(5):468-75.
24. Bostrom L, Ringden O, Forsgren M. Strong donor mononuclear cell reactivity for herpes simplex virus antigen in immune donor/recipient pairs is associated with acute graft versus host disease. *Transplant Proc* 1992;24:376-377.
25. Boyd AS, Neldner KH. Lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(4):593-619.
26. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythema multiforme. 2 baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000:579-583.
27. Brody I. Topical treatment of recurrent herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution. *Br J Dermatol* 1981;104:191-194.

28. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Audisio E, Falda M. Response to mycophenolate mofetil therapy in refractory chronic graft-versus-host disease. *Haematologica* 2003;88:837-839.
29. Büyükgebiz B, Arslan N, Öztürk Y, Soyak C, Lebe B. Drug reactions to ursodeoxycholic acid: lichenoid drug eruptions in an infant using ursodeoxycholic acid for neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 384-386.
30. Calzavara Pinton PG, Venturini M, Capezzara R, Zane C, Facchetti F. Photosensitive erythema multiforme and erythema multiforme like polymorphous light eruption. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003;19:157-159.
31. Camisa C, Hamaty FG, Gay JD. Squamous cell carcinoma of the tongue arising in lichen planus: A case report and review of the literature. *Cutis* 1998;62:175-180.
32. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E et al. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol* 2006;154:319-324.
33. Carbin SB, Kohn WG. The benefits and risks of dental amalgam: Current findings reviewed. *JADA* 1994;125(4):381-388.
34. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A. Autoantigens targeted in SLE are clustered in two populations of the surface structure on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-1330.
35. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Domenech I, Aydinli AO, Jedryka-Goral A, de Roman E. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunological patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine* 1993;72:113-124.
36. Citera G, Wilson WA. Ethnic and geographic perspectives in SLE. *Lupus* 1993; 2:351-353.
37. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus allergies, infections and family history. *J Clin Epidemiol* 2002;55:982-989.

38. Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:367-374.
39. Crowson AN, Magro CM. The dermatopathology of drug eruptions. *Curr Probl Dermatol* 2002;14:117-146.
40. Crowson AN, Magro CM. Lichenoid and subacute cutaneous lupus erythematosus-like dermatitis associated with antihistamine therapy. *J Cutan Pathol* 1999;26:95-99.
41. Dahlöf G, Heimdahl A, Modéer T, Twetman S, Bolme P, Ringdén O. Oral mucous membrane lesions in children treated with bone marrow transplantation. *Scand J Dent Res* 1989;97:268-277.
42. Dall'Amico R, Messina C. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of graft-versus-host disease. *Ther Apher* 2002;6:296-304.
43. Daoud MS, Pittelkow MR. Lichen Planus. Fitzpatrick's dermatology in general medicine Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB: 6th ed. New York, McGraw-Hill Company, 2003:463-477.
44. Darier J. Précis de dermatologie. Masson, Paris 1909:118-120.
45. Demarosi F, Bez C, Sardella A, Lodi G, Carrassi A. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 2002;138:842-843.
46. Dogra S, Kanwar AJ, Clopidogrel bisulphate-induced photosensitive lichenoid eruption: first report. *Br J Dermatol* 2003;148:709-610.
47. Dogra S, Kanwar AJ, Gujjarro-Gujjarro B, Lopez-Sanchez AF. Lichenoid reactions caused by Clopidogrel, a new antiplatelet drug. *Med Oral* 2003;8:33-37.
48. Dunsche A, Frank MP, Luttges J, Acil Y, Brasch J, Christophers E, Springer IN. Lichenoid reactions of murine mucosa associated with amalgam. *Br J Dermatol* 2003;148:741-748.
49. Dunsche A, Kastel I, Terheyden H, Springer ING, Christophers E, Brasch J. Oral lichenoid reactions associated with amalgam. *Br J Dermatol* 2003;148:70-76.
50. Eckadt A, Starke O, Stadler M, Reuter C, Hertenstein B. Severe oral chronic graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation: highly effective treatment with topical tacrolimus. *Oral Oncol* 2004;40:811-814.

51. Edwards PC, Kelsch R. Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc* 2002;68(8):494-499.
52. Eisen D, Carozzo M, Bagan Sebastian JV, Thongprasom K. Number V Oral Lichen Planus: clinical features and management. *Oral Disease* 2005;11:338-349.
53. Eisen D, Eisenberg E. Oral lichen planus and Burning mouth syndrome. Is there a role for patch testing? *Am J Contact Dermatitis* 2000;11(2):11-114.
54. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207-214.
55. Eisen D. The clinical manifestations and treatment of oral lichen planus. *Dermatol Clin* 2003;21:79-89.
56. Eisenberg E, Krutchkoff DJ. Lichenoid lesions of oral mucosa. Diagnostic criteria and their importance in the alleged relationship to oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Path* 1992;73:699-704.
57. Elad S, Or R, Garfunkel AA, Shapira MY. Budesonide: a novel treatment for oral chronic graft versus host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:308-311.
58. Ellgehausen P, Elsner P, Burg G. Drug-induced lichen planus. *Clin Dermatol* 1998;16:325-332.
59. Eming SA, Peters T, Hartmann K, Scharffetter-Kochanek K, Mahrle G. Lichenoid chronic graft-versus-host disease-like acrodermatitis induced by hydroxyurea. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:321-323.
60. Epstein J, Nantel S, Sheoltch SM. Topical azathioprine in the combined treatment of chronic oral graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:683-687.
61. Epstein J, Reece DE. Topical cyclosporin A for treatment of oral chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:81-86.
62. Erpenstein H. Periodontal and prosthetic treatment in patients with oral lichen planus. *J Clin Periodontal* 1985;12: 104-112.
63. Farthing PM, Maragau P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM. Characteristics of oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. *J Oral Pathol Med* 1995;24:9-13.

64. Farthing PM, Speight PM. Problems and pitfalls in oral mucosal pathology. *Current Diagnostic Pathology* 2006;12:66-74.
65. Feilzer AJ. Analysis of dental materials in toxic and allergic reactions in dentistry. *Ned Tijdschr Allergie* 2004;5:168-73.
66. Fernström AIB, Frykholm KO, Huldt S. Mercury allergy with eczematous dermatitis due to silver-amalgam fillings. *Br Dent J* 1962;18:204-206.
67. Firth NA, Reade PC. A comparison of eosinophil densities in oral mucosal lichen planus and lichenoid drug eruptions. *J Oral Pathol Med* 1990;19:86-88.
68. Fischer T, Kihlman I. Patch testing technique. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:830-832.
69. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Peter O. Fritsch, Ramon Ruiz-Maldonado. Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatology in General Medicine*. 4. Baski. Mc-Graw Hill, Inc. S.636-652.
70. Friedman PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanism in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994;130:598-604.
71. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999;25:1307-1310.
72. Garcia-Doval I, Lecleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-327.
73. Garhammer P, Schmalz G, Hiller KA, Reitinger T, Stolz W. Patients with local adverse effects from dental alloys: frequency, complaints, symptoms, allergy. *Clin Oral Invest* 2001;5:240-249.
74. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:1:5.
75. Gibson LE, Van Hale HM, Schroeter AL. Direct immunofluorescence for the study of cutaneous drug eruptions. *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1986;66:39-44.
76. Gilman A, Chan KW, Mogul A, Morris C, Goldman FD, Boyer M, Cirenza E, Mazumder A, Gehan E, Cahill R, Frankel S, Schultz K. Hydroxychloroquine for

- the treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:327-334.
77. Goldman BD. Lichenoid drug reactions due to sildenafil. *Cutis* 2000;65:282-283.
  78. Gorgon C. Assessing disease activity and outcome in systemic lupus erythematosus. In: Hochberg MC, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology* (3rd ed), Philadelphia, Mosby, 2003:1389-93.
  79. Göksüğü N, Tüzün Y. Likenoid İlaç Reaksiyonları. *Dermatose* 2004;3(1):33-39.
  80. Grinspan D, Diaz J, Villapol LO, et al. Lichen ruber planus de la muquese buccale, sone association a un diabete. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1966;73:898-9.
  81. Grubauer G, Romani N, Kofler H, Stanzl U, Fritsch P, Hintner H. Apoptotic keratin bodies as autoantigen causing the production of IgM-anti-keratin intermediate filament autoantibodies. *J Invest Dermatol* 1986;87:466-471.
  82. Gürer MA. Likenoid Doku Reaksiyonları. Y Tüzün, Savaşkan H, Kotoğyan A, Aydemir EH, Mat CM, Serdaroğlu S. *Dermatolojide Gelişmeler Sempozyum Kitabı*. 1991: 203-211.
  83. Gürer MA. Liken planus ve likenoid erüpsiyonlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. *Dermatoloji'de*. İstanbul: Nobel, 2. Baskı 1994:339-345.
  84. Halevy S, Shai A. Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:249-255.
  85. Hamburger J, Potts AGC. Non steroidal antiinflammatory drugs and oral lichenoid eruptions. *Br Med J* 1983;287:1258.
  86. Hasseus B, Jontell M, Brune M, Johansson P, Dahlgren UI. Langerhans cells and T cells in oral graft versus host disease and oral lichen planus. *Scand J Immunol* 2001;54:516-524.
  87. Henriksson E, Mattsson U, Hakansson J. Healing of lichenoid reactions following removal of amalgam. A clinical follow up. *J Clin Periodontol* 1995;22:28-294.

88. Hietanen J, Pihlman K, Forstrom L et al. No evidence of hypersensitivity to dental restorative metals in oral lichen planus. *Scand J Dent Res* 1987;95:320-327.
89. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised criteria for the systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.
90. Holmstrup P, Schiotz AW, Westergaard J. Effect of dental plaque control on gingival lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;69:585-590.
91. Holmstrup P. Controversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992;73:704-706.
92. Holmstrup P. Oral mucosa and skin reactions related to amalgam. *Adv Dent Res* 1992;6:120-124.
93. Holmstrup P. Reactions of the oral mucosa related to silver amalgam: a review. *J Oral Pathol Med* 1991;20(1):1-7.
94. Huang XJ, Jiang Q, Chen H et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:343-348.
95. Ibbotson SH, Speight EL, Macleod RI, Smart ER, Lawrence CM. The relevance and effect of amalgam replacement in subjects with oral lichenoid reactions. *Br J Dermatol* 1996;134:420-423.
96. Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Expression of herpes simplex DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997;109:550-556.
97. Imanguli MM, Pavletic SZ, Guadagnini JP, Brahim JS, Atkinson JC. Chronic graft versus host disease of oral mucosa: Review of available therapies. *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:175-83.
98. Issa Y, Brunton PA, Duxbury PA. Effect of amalgam replacement on adjacent lichenoid lesions. *J Dent Res* 2001;80:1175.
99. Issa Y, Brunton PA, Glenny AM, Duxbury AJ. Healing of oral lichenoid lesions after replacing amalgam restorations: A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(5): 553-565.
100. Issa Y, Duxbury AJ, Macfarlane TV, Brunton PA. Oral lichenoid lesions related to dental restorative materials. *British Dent J* 2005;198:361-366.

101. Issa Y, Watts DC, Duxburry AJ, Brunton PA, Watson MB, Waters CM. Mercuric chloride: toxicity and apoptosis in a human oligodendroglial cell line MO3.13. *Biomaterials* 2003;24:981-987.
102. Jameson MW, Kardos TB, Kirk EE, Ferguson MM. Mucosal reactions to amalgam restorations. *J Oral Rehabil* 1990;17(4):293-301.
103. Johnson ML, Farmer ER. Graft-versus-host reactions in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:369-392.
104. Johnston L, Brown J, Shizuru JA, Stockerl-Goldstein KE, Stuart MJ, Blume KG, Negrin RS, Chao NJ. Rapamycin (sirolimus) for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:47-55.
105. Kamaliah MD, Zainal D, Mokhtar N, Nazmi N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malaysia. *Int J Dermatol* 1998;37:520-523.
106. Katz J, Livneh A, Shemer J, Danon YL, Peretz B. Herpes simplex-associated erythema multiforme (HAEM): a clinical therapeutic dilemma. *Pediatr Dent* 1992;21:359-362.
107. Kerob D, Assier-Bonnet H, Esnault-Gelly P, Saiag P. Recurrent erythema multiforme unresponsive to acyclovir prophylaxis and responsive to valacyclovir continuous therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:876-877.
108. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological and histologic study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-30.
109. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1999;113:808-815.
110. Koray M, Dulger O, Ak G, Horasanlı S, Üçok A, Tanyeri H, Badur S. The evaluation of anxiety and salivary cortisol levels in patients with oral lichen planus. *Oral Dis* 2003;9(6):298-301.
111. Korkij W, Chuang TY, Soltani K. Liver abnormalities in patients with lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 1984;1:609-15.

112. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PGH, Van Joost TH, Neumann HAM. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Arch Dermatol* 2004; 140:1434-8.
113. Laeijendecker R, Heule F, Van Joost Th. Oral lichen planus; clinical and immunological aspects. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:2167-71.
114. Lahita RG. Sex hormones and the immune system. Part 1 Human data Baillieres. *Clin Rheumatol* 1990;4:1-12.
115. Laine J, Happonen RP, Vainio O, Kalimo K. In vitro lymphocyte proliferation test in the diagnosis of oral mucosal hypersensitivity reactions to dental amalgam. *J Oral Pathol Med* 1997;26(8):362-6.
116. Laine J, Kalimo K, Forsell H, Happonen RP. Resolution of oral lichenoid lesions after replacement of amalgam restorations in patients allergic to mercury compounds. *Br J Dermatol* 1992;126:10-15.
117. Laine J, Kalimo K, Happonen RP. Contact allergy to dental restorative materials in patients with oral lichenoid lesions. *Contact Dermatitis* 1997;36:141-6.
118. Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC, Miller S. Grinspan's syndrome: A drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:184-185.
119. Lamey PJ, Mc Cartan BE, Mc Donald DG, MacKie RM. Basal cell cytoplasmic autoantibodies in oral lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:44-49.
120. Lamster IB, Kalfus DI, Steigerwald PJ, Chasens AI. Rapid loss of alveolar bone associated with nonprecious alloy crown in two patients with nickel hypersensitivity. *J Periodontal* 1987;58:486-492.
121. Larse WG, Maibach HI: Allergic contact dermatitis. Dermatology. In: Moschealla SL, Hurley HJ, eds. Third edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992:391-423.
122. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-799.
123. Leaute L, Lamireau T, Chawwki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification and management of erythema-multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:27-30.

124. Lemak MA, Duvic M, Bean SF. Oral acyclovir for the prevention of herpes-associated erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:50-54.
125. Lever WH, Schaumburg-Lever G. Histopathology of the Skin. Seventh edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1990:494-505.
126. Lim DS, Muir J. Oral lichenoid reactions to imatinib (STI 571, Gleevec). *Dermatology* 2002;65:282-283.
127. Lind PO. Oral lichenoid reactions related to composite restorations. Preliminary report. *Acta Odontol Scand* 1988;46:63-65.
128. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 1. Viral infections and etiopathogenesis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100:40-51.
129. Lodi G, Scully C, Carrozzo M, Griffiths M, Sugerman PB, Thongprasom K. Current controversies in oral lichen planus: report of an international consensus meeting. Part 2. Clinical management and malignant transformation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(2):164-178.
130. Lozada-Nur F, Gorsky M, Silverman S Jr. Oral erythema multiforme clinical observations and treatment of 95 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:36-40.
131. Lygre GB, Gjerdet NR, Gronningsaeter, Bjorkman L. Reporting on adverse reactions to dental materials-intraoral observations at a clinical follow-up. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 2003;31:200-206.
132. Lyzak WA, Flaitz CM, McGuckin RS, Eichmiller F, Brown RS. Diagnosis and treatment of an oral base-metal contact lesion following negative dermatologic patch tests. *Ann Allergy* 1994;73:161-165.
133. Manusson B, Blom S, Fergert S. Routine patch testing (IV). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1968;48:110-114.
134. Massone L, Anonide A, Borghi S, Isola V. Positive patch test reactions to nickel, cobalt and potassium dichromate in a series of 576 patients. *Cutis* 1991;47:119-122.
135. Mattsson T, Sundqvist KG, Heimdahl A, Dahllöf G, Ljungman P, Ringden O. A comparative immunological analysis of the oral mucosa in

- chronic graft-versus-host disease and oral lichen planus. *Archs Oral Biol* 1992;37(7):539-547.
136. McCarton BE. Psychological factors associated with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995;24:273-275.
  137. McCartan BE, McCreary CE. Oral lichenoid drug eruptions. *Oral Dis* 1997;3:58-63.
  138. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2100-2110.
  139. Mignogna MD, Muzio LL, Russo LL, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol* 2000;39:134-139.
  140. Miller W, Flynn P, Mc Collough J et al. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation: An association with graft versus host disease. *Blood* 1986;67:1162-1167.
  141. Mizoguchi S, Setoyama M, Kanzaki T. Linear lichen planus in the region of the mandibular nerve caused by an allergy to palladium in dental metals. *Dermatology* 1998;196:268-270.
  142. Molnar I, Matulis M. Arthritis associated with recurrent erythema multiforme responding to oral acyclovir. *Clin Rheumatol* 2002;21:415-417.
  143. Mourtada I, Le Tourneur M, Chevrant Breton J, Le Gall F. Human orf and erythema multiforme. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127(4):397-9.
  144. Murashima A, Fukozawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Onnishi M, Nijima S, et al. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis* 2004;63:50-53.
  145. Nakamura S, Hiroki A, Shinohara M, Gondo H, Ohyama Y, Mouri T, Sasaki M, Shirasuna K, Harada M, Niho Y. Oral involvement in chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:556-563.
  146. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, Goussetis E, Petropoulos D, Grafakos S. The oral manifestations of chronic graft versus host disease in paediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Oral Pathol Med* 2001;30:148-153.

147. Nieober C. The reliability of immunofluorescence and histopathology in the diagnosis of discoid lupus erythematosus and lichen planus. *Br J Dermatol* 1987;116:189-198.
148. Orteu CH, Buchanan JA, Hutchison I, Leigh IM, Bull RH. Systemic lupus erythematosus presenting with oral mucosal lesions: easily missed? *Br J Dermatol* 2001;144:1219-23.
149. Otsubo H, Yokoe T, Miya F, Atsuta N, Miura N, Tanzawa H et al. Gingival squamous cell carcinoma in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;84:171-174.
150. Östman PO, Anneroth G, Skoglund A. Oral lichen planus lesions in contact with amalgam fillings: a clinical, histologic, and immunohistochemical study. *Scand J Dent Res* 1994;102:172-9.
151. Özkaya E, Özarmağan G. Yama Testi. *Türkderm* 1997;31:57-67.
152. Patel GK, Turner RJ, Marks R. Cutaneous lichen planus and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:97-116.
153. Pecegueiro M, Sachse MF, Amaro J, Farinha P, Fonseca I. Oral lichen planus versus oral lichenoid eruption as a manifestation of contact allergy. *Contact Dermatitis* 1999;40:333-4.
154. Pigatto PD, Guzzi G, Persichini P. Nummular lichenoid dermatitis from mercury dental amalgam. *Contact Dermatitis* 2002;46:355-356.
155. Pinkus H. Lichenoid tissue reactions. A speculative review of the clinical spectrum of epidermal basal cell damage with special reference to erythema dyschromicum perstans. *Arch Dermatol* 1973;107:840-846.
156. Potts AJ, Hamburger J, Scully C. The medication of patients with oral lichen planus and the association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with erosive lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;64:541-543.
157. Raghu AR, Nirmala NR, Sreekumaran N. Direct immunofluorescence in oral lichen planus and oral lichenoid reactions. *Quintessence Int* 2002;33(3):234-9.
158. Ratanatharathorn V, Ayash L, Lazarus HM, Fu J, Uberti JP. Chronic graft-versus-host disease: Clinical manifestation and therapy. Mini review. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:121-129.

159. Rice PJ, Hamburger J. Oral Lichenoid Drug Eruptions: Their Recognition and Management. *Dent Update* 2002;29:442-447.
160. Rogers RS, Bruce AJ. Lichenoid contact stomatitis. Is inorganic mercury the culprit? *Arch Dermatol* 2004;140:1524-5.
161. Rogers RS. Lichenoid contact stomatitis. *Ann Dermatol Venerol* 2002;129. Abstract SY0850.
162. Romero MA, Seoane J, Vorela-Centelles P, Diz Dios P, Otero XL. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and negative patients. *Clin Otolaryngol Allied Scie* 2002;27(1):22-26.
163. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-1285.
164. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease, which differs from: erythema multiforme. *J Dermatol* 1997;24:726-9.
165. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Mendoza Guil F, Martin Sanchez MC, Naranjo Sintes R. Generalized lichen-planus-like eruption due to acetylsalicylic acid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:470-471.
166. Russel MA, Langley M, Truett AP, Llyod E, King LE Jr, Boyd AS. Lichenoid dermatitis after consumption of gold-containing liquor. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:841-844.
167. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, Schroder W, Goerttler E, Ring J, Schopf E. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;13(1):6-11.
168. Sandhu K, Handa S, Kanvar AJ. Familial lichen planus. *Pediatr Dermatol* 2003;20:186.
169. Sane SP, Bhatt AD. SJS and TEN challenges of recognition and management. *J Assoc Physicians India* 2000;48(10):999-1003.
170. Sato M, Tokuda N, Fukumoto T, Mano T, Sato T, Ueyama Y. Immunohistopathological study of the oral lichenoid lesions of chronic GVHD. *J Oral Pathol Med* 2006;35:33-36.

171. Schiodt M, Pindborg JJ. Oral diskoid lupus erythematosus. I. The validity of previous histopathologic diagnostic criteria. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57(1):46-51.
172. Schiodt M. Oral discoid lupus erythematosus. III. A histopathologic study of sixty six patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:281-293.
173. Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1993;128:542-545.
174. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arc Dermatol* 1991;127:839-842.
175. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, Izutsu KT, Peterson DE, Flournoy N, Truelove EL, Sale GE, Buckner CD, Storb R. Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 1984;144:1591-1593.
176. Scofield JK, Tatnall FM, Brown J, Mccloskey D, Navarrete C, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: tissue typing in a large series of patients. *Br J Dermatol* 1994;131:532-535.
177. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, Holmstrup P, Mutlu S, Porter S, Wray D. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med*.1998;9(1):86-122.
178. Scully C, Eisen D, Carozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2000;2:287-306.
179. Scully C, EL-Com M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985;14:431-458.
180. Serdaroğlu S, Uysal S. Eritema Multiforme. *Dermatose* 2002;1:9-15.
181. Setterfield JF, Black MM, Challacombe SJ. The management of oral lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:176-182.
182. Shen JT, Pedvis-Leftick A. Mucosal staining after using topical tacrolimus to treat erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:326.
183. Shiel WC Jr, Jason M. The diaognostic associations of patients with antinuclear antibodies referred to a community rheumatologist. *J Rheumatol* 1989;16:782-785.

184. Shiohara T, Moriya N, Nagashima M. Induction and control of lichenoid tissue reactions. *Springer Semin Immunopathol* 1992;13:369-385.
185. Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F, Giannotti K. A prospective study of findings and management in 214 patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72: 665-670.
186. Silverman S, Gorsky M, Lozada-Nur F. A prospective follow up study of 570 patients with oral lichen planus: persistence, remission and malignant association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:30-34.
187. Skoglund A. Value of epicutaneous patch testing in patients with oral, mucosal lesions of lichenoid character. *Scand J Dent Res* 1994;102:216-222.
188. Smart ER, Macleod RI, Lawrence CM. Resolution of lichen planus following removal of amalgam restorations in patients with proven allergy to mercury salts: a pilot study. *Br Dent J* 1995;178:108-112.
189. Soares AB, Faria PR, Magna LA, Correa ME, de Sousa CA, Almeida OP, Cintra ML. Chronic GVHD in minor salivary glands and oral mucosa: histopathological and immunohistochemical evaluation of 25 patients. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 368-383.
190. Sockanathan S, Setterfield J, Wakelin S. Oral lichenoid reaction due to chromate/cobalt in dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 2003;48:342-3.
191. Souille AL, Dwas V, Thiclucont N. Recurren EM and Cronic HCV: efficacy of interferon alpha. *Br J Dermatol* 2000;142:1248-9.
192. Spandau U, Bocker EB, Kampgen E, Gillitzer R. CC and CXC chemokines are differentially expressed in erythema multiforme in vivo. *Arch Dermatol* 2002;138:1027-33.
193. Spilieth CH, Süming W, Bessel F, John U, Kocher T. Prevalence of oral mucosal lesions in a representative population. *Quintessence Int* 2007;38(1):23-9.
194. Srebrnik A, Bar-Nathan E, Illie B, Peyser R, Brenner S. Vaginal ulcerations due to lithium carbonate therapy. *Cutis* 1991;48:65-66.
195. Sugerman P, Savage NW, Zhou X, Walsh JL, Bigby M. Oral Lichen Planus. *Clin Dermatol* 2000;18:533-539.
196. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A. The pathogenesis of lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002;13:350-365.

197. Sun Y, Chan RK, Tan SH, Ng PP. Detection and genotyping of human herpes simplex viruses in cutaneous lesions of erythema multiforme by nested PCR. *J Med Virol* 2003; 71:423-428.
198. Tay YK, Huff C, Weston WL. M. pneumoniae is associated with Stevens Johnson Syndrome not EM. *J Acad Dermat* 1996;35(5):811-3.
199. Terzi E, Peksarı Y. Graft Versus Host Hastalığı. *T Klin Dermatoloji* 2001;11:227-236.
200. Thorn JJ, Holmstrup P, Rindum J, Pindborg JJ. Course of various clinical forms of oral lichen planus. A prospective follow-up study of 611 patients. *J Oral Pathol* 1988;17:213-218.
201. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:291-299.
202. Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, Speight PM, Farthing PM. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2006;35(4):233-40.
203. Tsokos GC. Lymphocytes, cytokines, inflammation and immune trafficking. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:376-383.
204. Tüzün Y, Keskin S. Oral Liken Planus. *Dermatose* 2005;4(3):134-143.
205. Tüzün Y. Dermatolojide İlaç Reaksiyonları. IN: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. *Dermatoloji Nobel Tıp Kitabevleri*, 2. baskı 1994:292-314.
206. Usman A, Kimyai-Asadi A, Stiller MJ, Alarm M. Lichenoid eruption following hepatitis B vaccination: first North American case report. *Pediatr Dermatol* 2001;18:123-126.
207. Van der Meij EH, Reibel J, Slootweg PJ, Van der Wal JE, de Jong WF, Van der Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the histologic assessment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1999;28(6):274-7.
208. Van der Meij EH, Schepman KP, Plonait DR, Axell T, Van de Waal I. Interobserver and intraobserver variability in the clinical assesment of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2002;31:95-98.

209. Van der Meij EH, Schepman KP, Van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 164-171.
210. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003;32(9):507-511.
211. Voute ABE. Thesis. Oral lichen planus: a clinical study. University of Amsterdam. Elinkwijk BV, Utrecht 1994.
212. Walsh LJ, Davis MF, Xu LJ, Svage NW. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med* 1995;24:266-272.
213. Walton LJ, Macey MG, Thornhill MH, Farthing PM. Intra-epithelial subpopulations of T lymphocytes and langerhans cells, in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1998;27:116-123.
214. Warvfinge G, Larsson A, Spontaneous lymphotic infiltrates of oral mucosa in HgCL2 induced autoimmunity of BN rats: phenotypic characteristic and contact hypersensitivity to Hg. *Reg Immunol* 1990;3:88-96.
215. Wataha JC, Malcolm CT, Hanks CT. Correlation between cytotoxicity and the elements released by dental casting alloys. *Int J Prosthodont* 1995;8:9-14.
216. Watanabe C, Hayashi T, Kawada A. Immunfluorescence study of drug induced lichen planus like lesions. *J Dermatol* 1981;8:473-477.
217. Weedon D, Searle J, Kerr JFR. Apoptosis: its nature and implications for dermatopathology. *Am J Dermatopathol* 1979;1:133-144.
218. Weedon D. Apoptosis. *Adv Dermatol* 1990;5:243-245.
219. Weedon D. The lichenoid reaction pattern (interface dermatitis). In: Weedon D, editor. Skin pathology. 2nd ed. London:Churchill Livingstone; 2002:32-3.
220. WHO collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-539.

221. Wickham LF. Sur un signe pathognomonique de Lichen du Wilson (lichen planus) stries ponctuation grisâtres. *Ann Dermatol Syph* 1895;6:517-520.
222. Wilkinson JD, Rycroft RJG: Contact Dermatitis. In: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. Textbook of Dermatology. Fifth edition. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1992:611-715.
223. Wilson E. On lichen planus. *J Cutan Med Disease Skin* 1869;3:117-132.
224. Wiltshire WA, Ferreira MR, Ligthelm AJ. Allergies to dental materials. *Quintessence Int* 1996;27:513-520.
225. Wolff D, Anders V, Corio R, Horn T, Morison WL, Farmer E, Vogelsang GB. Oral PUVA and topical steroids for treatment of oral manifestations of chronic graft-vs-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:184-190.
226. Wolkeinstein P, Chosidow J, Flechert ML, Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions including SJS and TEN. *Contact Dermatitis* 1996;35(4):234-236.
227. Wong L, Freeman S. Oral lichenoid lesions (OLL) and mercury in amalgam fillings. *Contact Dermatitis* 2003;48:74-79.
228. Yazıcı H, Tüzün Y. Bağı Dokusu Hastalıkları. IN: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. Dermatoloji Nobel Tıp Kitabevleri, 2. baskı 1994:415-426.
229. Zhang L, Michelsen C, Cheng X, Zeng T, Priddy R, Rosin MP. Molecular analysis of oral lichen planus. A premalignant lesion? *Am J Pathol* 1997;151:323-327.

## FORMLAR

### Form 1: GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

**Çalışmanın Adı:** Oral Likenoid Lezyonların Etyolojisinde Dental Restoratif Materyallerin Rolünün İncelenmesi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

**Hastanın Adı-Soyadı:**

**Hastanın Geliş Tarihi:**

**Çalışmanın Amacı:** Restoratif veya protetik rehabilitasyon amacıyla kullanılan dental materyallerin oral likenoid lezyonların klinik ve histopatolojik özelliklerini ve hastalığı tetikleyip tetiklemediğini araştırmak

Çalışma için sizden biyopsi, kan ve ağız içinden sürüntü örneği alınacak ve dental materyal serisini içeren deri yama testi yapılacaktır.

Bu kan, biyopsi ve sürüntü örnekleri, başka bir işlem için kullanılmayacak olup bu çalışmanın hastaya hiçbir zararı yoktur.

Size uygulanacak biyopsi işleminde hastalıklı ağız mukozasından lokal anestezi altında 5 mm.lik punch biyopsi iğnesi ile biyopsi alınacak ve 3/0 ipek iplik ile sütur atılarak yara kapatılacaktır. İşlem sonrasında biyopsi yerinde rahatsızlık hissedebilirsiniz ancak bu 1-2 gün içinde kaybolacaktır. Dikişleriniz kliniğimizde 1 hafta sonra alınacaktır.

Sizden alınacak 14 cc'lik kan örneği Anti-nükleer antikor, C-Reaktif Protein, Kompleman C3, sedimentasyon hızı, tam kan sayımı ve glukoz seviyelerinin tayini için kullanılacaktır.

Sizden alınacak ağız içinden sürüntü örneğinde mantar infeksiyonunu olup olmadığı araştırılacaktır.

Yapılacak deri yama testi ile diş hekimliğinde kullanılan materyaller ile hastalığınız arasında bir ilişkinin var olup olmadığı konusunda sizi bilgilendirecektir.

Çalışmaya 50 gönüllü hasta katılacaktır.

İstenmeyen etki oluşturma riski yoktur.

Gönüllünün veya araştıracının talebi halinde hiçbir mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.

Bu çalışmada sizin hiçbir hukuki ve mali sorumluluğunuz bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir. Bu işlemler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmada yer almanız için size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bu işlemlerle ilgili karşılaşılabileceğiniz herhangi bir sorunda arayabileceğiniz kişi ve telefonu aşağıda belirtilmiştir. Etik kurullar ve resmi makamlar size ait tıbbi bilgilere gerekirse ulaşabileceklerdir.

İsminiz ve kişilik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmada hastalığınız ile ilgili önemli bir bilgiye ulaşırsa size bildirilecektir. Bu formu imzalarsanız bile istediğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz ve bu durum tedavinizi etkilemeyecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Doktor: Gökçen KARATAŞLI

Tel: 0 212 414 20 20 – 30353

Cep: 0 532 506 20 96

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Tanık kişi Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

**Form 2: ARAŞTIRMA FORMU****Tarih:****Hasta No:****Adı - Soyadı:****Doğum tarihi / yeri:****Cinsiyeti:****Medeni durumu:****Eğitimi:****Mesleği:****Telefonu:****Şikayetleri:**

Ağız yanması ( )

Ağız kuruluğu ( )

Tükürük akışında artma ( )

Diş eti kanaması ( )

Tükürük akışında azalma ( )

Tat almada bozukluk ( )

Diş ağrısı ( )

Elektrik hissi ( )

Metalik tat ( )

Kaşıntı ( )

Parestezi ( )

Kırmızı dil ( )

Kırmızı damak ( )

Bül oluşumu ( )

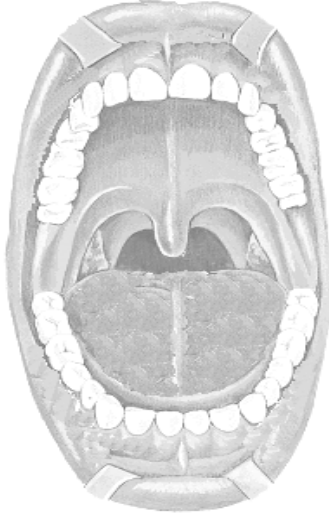
Yemek yemede zorluk ( )

Semptomların acı ve ekşi  
yiyecekler ile artması ( )**Öyküsü:****Allerji Hikayesi:****Sistemik Hastalıkları:**

**Sürekli Kullandığı İlaçlar:**

**Alışkanlıkları:** Sigara: ...yıldır, günde .... adet

Alkol: ....yıldır, günde .... cc

**Klinik Muayenesi**

Bukkal mukozada OLR: unilateral ( ) / bilateral ( )

Dilde OLR: lateral ( ) / dorsum ( )

Gingival OLR ( )

Dudakta OLR ( )

Ağız tabanında OLR ( )

Sert damakta OLR ( )

Cilt bulgusu:

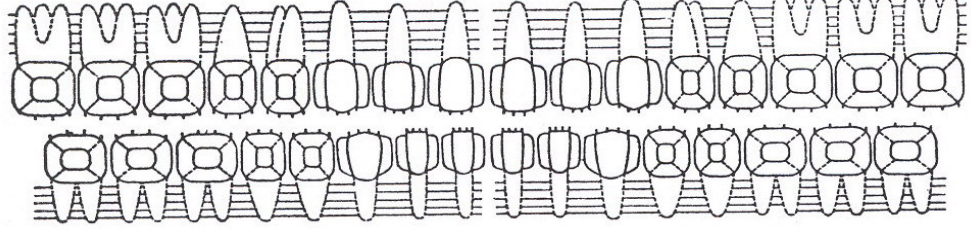
**Lezyonun Klinik Görünümü**

- Retiküler ( )
- Eritematöz ( )
- Plak ( )
- Papüler ( )
- Ülseratif ( )
- Büllöz ( )

### Lezyonun restorasyonlar ile ilişkisi

- Lezyonlar sadece restorasyon ile kontakta ( )
- Lezyonlar restorasyon ile kontakta ve kontakta olmayan bir alanda ( )
- Lezyonlar restorasyon ile kontakta bulunmayan alanlarda ( )

### DENTAL MUAYENE



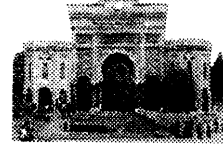
### TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

| Klinik Sonuçlar                                                                 | 1. Ay Kontrol | 3. Ay Kontrol |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|
| Tamamen İyileşme: Klinik bulguların kaybolması                                  |               |               |
| Belirgin İyileşme: Lezyonun büyüklüğünde azalma veya klinik formunda değişiklik |               |               |
| Değişiklik yok veya daha kötü                                                   |               |               |

## ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
DEKANLIĞI  
Yerel Etik Kurulu



Sayı : 1084

Tarih : 08/05/2007

Konu : Prof.Dr.Hakkı TANYERİ hk,

Sayın, Prof.Dr.Hakkı TANYERİ  
Dışhekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi  
İlgi : 26.03.2007 tarihli, 1111 sayılı yazınız,

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dt.Gökçen KARATAŞLI'nın yürüteceği 2007/766 dosya no'lu "Oral Likenoid Lezyonların Etyolojisinde Dental Restoratif Materyallerin Rolünün İncelenmesi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı doktora tez çalışması Araştırma Fonundan Desteklenmek şartı ile kurulumuzun 25.04.2007 tarihli, 04 sayılı toplantısında onaylanmış olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr. Zafer ARI  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Etik Kurul Başkanı

Eki: Tutanak



**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI**

**Toplantı Tarihi :** 25/04/2007

**Toplantı Yeri :** Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

**Toplantı Sayısı :** 4

Sorumlu araştırmacılığını Üniversitemiz Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Dış, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Hakkı TANYERİ'nin üstlendiği ve Dt.Gökçen KARATAŞLI'nın yürüteceği 2007/766 protokol numaralı "Oral Likenoid Lezyonların Etyolojisinde Dental Restoratif Materyallerin Rolünün İncelenmesi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi" başlıklı Doktora Tez çalışması Araştırma Fonundan Desteklenmek şartı ile kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

**Prof.Dr. Zafer ARI**

Etik Kurul Başkanı ( Dekan Yardımcısı)

**Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN**

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

**Prof.Dr. Ahmet GÜL**

İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

**Prof.Dr. Berrin UMMAN**

Kardiyoloji A.D.

**Prof.Dr. Cahide GÖKKUŞU**

Biokimya A.D

**Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ**

Anesteziyoloji A.D.

**Prof.Dr. Neşe ÇOLAK**

İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

**Prof.Dr. Nuran YILDIRIM**

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

**Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR**

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

**Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN**

Nöroloji A.D.

**Prof.Dr. Pınar SAİP**

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

**Prof.Dr. Sevinç EMRE**

Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

**Prof.Dr. Ümit TÜRKOĞLU**

Biokimya A.D

**Prof.Dr. Veli UYSAL (Katılmadı)**

Patoloji A.D.

**Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)**

Genel Cerrahi A.D.

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

|                 |              |                  |                |
|-----------------|--------------|------------------|----------------|
| <b>Adı</b>      | Gökçen       | <b>Soyadı</b>    | Karataşlı      |
| <b>Doğ.Yeri</b> | İstanbul     | <b>Doğ.Tar.</b>  | 12.05.1981     |
| <b>Uyruğu</b>   | T.C          | <b>TC Kim No</b> | 10700506740    |
| <b>Email</b>    | gokcendursun | <b>Tel</b>       | 0532 506 20 96 |

### Eğitim Düzeyi

|                 |                                 |                  |
|-----------------|---------------------------------|------------------|
|                 | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b> | <b>Mez. Yılı</b> |
| <b>Doktora</b>  |                                 |                  |
| <b>Yük.Lis.</b> | İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi    | 2004             |
| <b>Lisans</b>   |                                 |                  |
| <b>Lise</b>     | Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi | 1999             |

| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b> | <b>Konuşma*</b> | <b>Yazma*</b> | <b>ÜDS Puanı</b> | <b>(Diğer) Puanı</b> |
|------------------------|--------------------------|-----------------|---------------|------------------|----------------------|
| İngilizce              | İyi                      | İyi             | İyi           | 88,7             |                      |

|                  | <b>Sayısal</b> | <b>Eşit Ağırlık</b> | <b>Sözel</b> |
|------------------|----------------|---------------------|--------------|
| <b>LES Puanı</b> | 60.025         | 60.886              | 60.456       |

### Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

1. Hyperimmunoglobulin E syndrome presenting with oral premalignant papillomas. Tanyeri H, Küçükay S, Dursun G, Kürklü E, Aslan B, Gulluoğlu MG, Beka H, Ağaçfıdan A. Oral Disease 2006;12(1):11-12.

2. Kürklü E, Dursun G, Ak G, Olgaç V, Tanyeri H. Dev Hücreli Reparatif Granülom. Diş Hekimliğinde Klinik Dergisi 2006;20: 63-67.

3. Aydın KC, Dursun G, Şirin Ş, Tanyeri H. Herpes Simpleks Virüs Tip 1 Ve 2'ye Bağlı Gelişen Eritema Multiforme: Olgu Sunumu. İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2006;40(3-4):25-30

4. Tanyeri H, Başarer N, Hafız G, Ertaş B, Dursun G, Ergun S. Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma Gelişiminde Protez Kenarı Vuruğunun Rolü: 2 Olgu Nedeniyle. *Diş Hekimliğinde Klinik Dergisi* 2007;21:61-65.

5. Dursun G, Ergun S, Tanyeri H. Diş Hekimliğinde Fokal Enfeksiyon ve Antibiyotik Profilaksisi. *Türk Dişhekimliği Dergisi* 2007;70:246-250.

### **Yurt İçi Kongrelerde Sunulan Posterler**

1. Kürklü E, Dursun G, Ak G, Olgaç V, Tanyeri H. Dev Hücreli Reparatif Granülom. Ağız Hastalıkları I. Uluslararası Kongresi, 2-5 Haziran 2005, İstanbul.

2. Dursun G, Kürklü E, Ak G, Saruhanoğlu A, Tanyeri H. Oral cerrahide yumuşak doku operasyonlarında diyet lazer kullanımı. Oral Cerrahi Derneği'nin VII., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi (Uluslararası katılımlı) 27 Mayıs- 2 Haziran 2006 Yasmin /Bodrum.

3. Saruhanoğlu A, Altun M, Karaman Ş, Dursun G, Tanyeri H. Maksiller Sinüs Oral Cerrahi Derneği'nin VII., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi (Uluslararası katılımlı) 27 Mayıs- 2 Haziran 2006 Yasmin /Bodrum.

4. Tanyeri H, Başarer N, Hafız G, Ertaş B, Dursun G, Ergun S. Oral Kavitenin Skuamöz Hücreli Karsinomasının Gelişiminde Protez Kenarı Vuruğunun Rolü: 2 Olgu Nedeniyle. Oral Cerrahi Derneği'nin VII., Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği'nin VIII. Ulusal Bilimsel Kongresi (Uluslararası katılımlı) 27 Mayıs- 2 Haziran 2006 Yasmin /Bodrum.

5. Aydın K, Dursun G, Şirin Ş, Tanyeri H. Herpes Simpleks Tip 1 ve 2 Virüslere Bağlı Gelişen Eritema Multifforme. Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği'nin 3. Bilimsel Sempozyumu 21-23 Nisan 2006, Antalya.

6. Tanyeri H, Ofloğlu D, Karataşlı G. Oral Kanserlerin Erken Teşhisinde Diş Hekiminin Rolü: İki Olgu Nedeniyle I. Ağız Kanseri Ulusal Sempozyumu 18-19 Nisan 2008, Ankara.

7. Karataşlı G, Ofluoğlu D, Karataşlı B, Mete Ö, Çakıl B, Tanyeri H. Oral Lichenoid Lesions Reactions In the Oral Mucosa Associated with Metal Framework Restoration. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği ve Türk Ağız Hastalıkları Derneği Kongresi, 28 Mayıs, 1 Haziran 2008, Antalya.

**Katıldığı kongre, kurs ve alınan sertifikalar**

1. Marmara Üniversitesi Sürekli Eğitim Merkezi Diş hekimliği İmplant Kursları, “İmplant Uygulamalarında İdeal Estetik ve Fonksiyonun Sağlanmasında Multidisipliner Yaklaşım“ 12 Mart 2005, Marmara Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul.

2. II. Biolase Kullanıcı Sempozyumu 26 Haziran 2005, Hyatt Regency Otel, İstanbul.

3. I. Uluslararası Ağız Hastalıkları Kongresi 3-5 Haziran 2005, Pera Palas Otel, İstanbul.

4. Dental implantolojide bugün neredeyiz? Yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonu ile tamirler, restoratif ilerlemeler, 3. ICOI/ Meffert İmplant Enstitüsü Sempozyumu, 16-18 Aralık 2005, Hyatt Regency Otel, İstanbul.

5. 8th European Association of Oral Medicine Congress, 31 Ağustos-2 Eylül.2006, Westin Hotel, Zagreb, Hırvatistan.

6. Meffert İmplant Institute, Advanced Surgical & Prosthetic Tecnique Course for Long-Term Implant Succes, 13-18 Kasım 2008, Hyatt Regency Otel, İstanbul.

7. I. Ağız Kanserleri Ulusal Sempozyumu, 18-19 Nisan 2008, Gazi Üniversitesi Rektörlüğü, Ankara.

8. 6<sup>th</sup>. International Quintessence Symposium, 25-26 Nisan 2008, İstanbul.

9. Türk Prostodonti ve İmplantoloji Derneği ve Türk Ağız Hastalıkları Derneği Kongresi, Güncel Tanı Protetik Yaklaşımlar, 28 Mayıs-1 Haziran 2008, Miracle Hotel, Antalya

