

Oral Mukozanın Premalign Beyaz Lezyonları

Premalign White Lesions of Oral Mucosa

Atifet Harika KUTLUAY

Dilek Uğar ÇANKAL

Gazi Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD, ANKARA

Özet

Oral mukozanın beyaz lezyonları, mukoza yüzeyindeki bazı değişiklikler sonucu ışık dağılımının farklı olmasıyla meydana gelmektedir. Bu lezyonlardan bazıları dokularda herhangi bir alanda ortaya çıkıp, latent bir dönemin ardından premalign karakter sergileyebilir. Bu derlemede premalign lezyonlar, premalign durum ve malign transformasyon potansiyeli açısından değerlendirilmiştir. Malign transformasyon riskinin; biyopsi yapılarak, hastanın hikayesine ve klinik bulgulara dikkat ederek değerlendirilebileceği belirtilmiştir.

Bu derlemenin amacı, oral mukozanın premalign beyaz lezyonlarının etiyolojileri, klinik belirtileri, teşhisleri ve ayırıcı tanıları hakkında bilgi vermek, güncel tedavi yöntemlerini aktarmaktır.

Anahtar sözcükler: Oral mukoza, premalign lezyonlar, beyaz lezyonlar

Abstract

White lesions of oral mucosa occur as a result of some alterations on the surface of oral mucosa caused by the differences of light distribution. Some of these lesions may appear in any area on the tissues, display premalignant character after a latent phase. In this review, the premalignant lesions are evaluated in terms of premalignant situations and malign transformation potentials. The procedure in determination the risk of malign transformation is indicated as biopsy, clinical history of the patients and the clinical symptoms.

The aim of this review was to give information about the etiology, clinical symptoms, diagnosis and the differential diagnosis of the premalignant white lesions of oral mucosa and to explain the current treatment methods.

Keywords: Oral mucosa, premalignant lesions, white lesions

Giriş

Oral mukozanın beyaz lezyonları; kalınlaşmış bir keratin tabakası, epitelyal hiperplazi, intrasel-lüler epitelyal ödem ve/veya alttaki bağ dokusunun azalmış vaskülaritesi gibi mukoza yüzeyindeki değişiklikler sonucu ışık dağılımının farklı olmasıyla meydana gelmektedir.¹ Beyaz lezyonların iki ana sebebi olarak nekroz ve hiperkeratoz gösterilmektedir.²

Oral mukozanın beyaz lezyonları klinikte fokal, çoklu veya yaygın odaklar halinde, sağlam mukoza ile aynı seviyede, yüzeyi düzgün olabildiği gibi normal seviyeden hafifçe kabarık, üzeri tüylü, katlanmış, dantel görünümünde lezyonlar olarak karşımıza çıkabilir. Bu lezyonlar ileride fissürlü, ülseratif, eroziv veya enflamatuvar lezyonlar haline dönüşebilirler.

Premalign değişiklik biyopsi yapılarak belirlenir. Ayrıca hastanın hikâyesine ve klinik bulgulara dikkat ederek de malign değişiklik riski anlaşılabilir. Hastanın hikâyesinde tütün ve benzeri madde ya da alkol kullanımı olması, soy geçmişi ağız kanseri bilgisinin bulunması hekimi uyarmalıdır. Klinik bulgu olarak hastanın yaşının ileri olması, kadın hasta olması, lezyonlarda kırmızı renklenme, beneklenme, nodül veya ülser görülmesi, lokalizasyon olarak dilin arka yan kısmında, ağız tabanında ve retromolar bölgedeki yerleşim alanı ile lezyonun uzun süreli mevcudiyeti ve bu süre içinde görüntü değişikliğine uğramış olması dikkate alınmalıdır⁴ ve lingual filiform papilla dışında ciddi derecede görünür keratinizasyonun normal olmadığı unutulmalıdır.⁵

Konjenital Diskeratoz

X'e bağlı resesif geçiş gösteren bu genodermatozun, genç erişkinlerde malign transformasyon ihtimali yüksektir. Ağızda yanak ve dil mukozası daha şiddetli etkilenen bölgeler olup, bu lezyonlar zamanla atrofik lökoplazik lezyonlara dönüşebilir.^{13,20}

Oral lezyonlara tırnaklarda şiddetli distrofik dejenerasyon, yüz, boyun ve göğüs derisinde belirgin pigmentasyon eşlik eder. Bazı hastalarda bu bulguların yanı sıra pansitopeni, hipersplenizm, aplastik anemi gibi hematolojik bulgulara da rastlanır.⁵ 10 yaşından daha genç hastaların oral lezyonları beyaz ülseratif nekrotik plakların eşlik ettiği vezikül kümeleri halinde olup, bu lezyonlarda kandida enfeksiyonları gelişebilir.³

Dumansız Tütün ile İlişkili Beyaz Lezyonlar

Dumansız tütün kullanımının klinik sonuçları, oral mukozada beyaz plakların oluşumu, hafifçe artmış malignite potansiyeli, bağımlılık, tat almada bozukluk, periodontal hastalıkların artması ve dental abrazyonlardır.⁶

Lezyonlar sıklıkla beyaz ırkta, erkeklerde ve en çok alt çenenin mukobukkal kıvrımında görülür. Lezyonlar genel olarak ağrısız ve asemptomatiktir. Tedavi için tütün kullanımının bırakılması önerilir.

Uzun süreli dumansız tütün kullanımı, lezyonun skuamöz veya verrüköz hücreli karsinoma transformasyonu riskini artırır.^{1,5} Bu nedenle ülser, inatçı ve sertleşmiş lezyonlardan biyopsi alınmalıdır.

Nikotin Stomatitisi

Sert damak veya yanak mukozasında hiperkeratoz ve akantoz ile karakterize değişikliktir. Özellikle uzun süre pipo içenlerde sert damakta ortaya çıkar. Daha az sıklıkla sigara ve puro içenlerde görülür.^{1,4,7} Tütün tüketimi ile lezyonların şiddeti doğru orantılıdır.³ Daha çok 45 yaşın üzerindeki erkeklerde görülür.⁴

Nikotin stomatitisi tütünün kimyasal iritasyonundan ziyade ısı artışına bağlı olarak ortaya çıktığı

için premalign karakter baskın değildir. Pipo içmeye bağlı olarak daha çok ısı gelişmesi, lezyonun bu alışkanlığa bağlı olma olasılığını artırır. Uzun süreli çok sıcak gıda alanlarda da benzer lezyonlara rastlanması bu görüşü desteklemektedir.^{3,4}

Lezyonlar normalden daha beyaz renkteki damak mukozasında eritematöz reaksiyonlar halinde başlayıp zamanla artan keratinizasyon ile devam eder. Yüzeydeki opak keratinizasyon odaklarının ortasında kırmızı noktacıklar halinde lezyonlara daha çok sert damağın arka bölgelerinde veya yumuşak damağın ön kısımlarında rastlanır. Kırmızı noktacıklar, minör tükürük bezlerinin kanallarının enflamatuvar halindedir.^{3,8} Kanalların etrafındaki epitelde kalınlaşma, keratinizasyon olabilir ve lezyon bütünü ile lökoplaki karakteri kazanabilir.⁴

Nikotin stomatitisinde lezyonlar, sadece damakta sınırlı kalmaz, sigara veya puro ile temasta olan dudak mukozasında da gelişebilir.^{3,4} Hareketli protez kullananlarda protezin altında kalan mukoza bölgesinde lezyonlara rastlanmaz³ (Resim 1).



Resim 1. Hareketli protez kullanan hastanın üst çene palatinal mukozasında izlenen nikotin stomatitisi.

Tedavisi tütün kullanımının bırakılmasıdır. Tütün kullanımı bırakıldıktan 1 ay sonra veya daha uzun süre hala devam eden lezyonlardan lökoplaki şüphesi ile biyopsi alınmalıdır.^{4,9} Her 6 ayda bir kez intraoral muayene yapılmalıdır.⁹ Primer olarak karsinom gelişme riski olmakla birlikte, bazı yazarlar kanserojen bir madde olan tütünün nikotin stomatitisi oluşturan miktarlarda kullanıldığı zaman ağızın diğer böl-

gelerinde, alt ve üst solunum yollarında karsinoma sebep olduğunu hatırlatmaktadır.^{1,4}

Aktinik Şelitis

Alt dudak vermilyon hattında uzun süre güneşin ultraviyole ışınına maruz kalma sonucu ortaya çıkan premalign değişimdir.^{1,3,4} Genellikle 60 yaşından önce görülmez. %6-10 karsinoma dönüşüm vardır. Karsinom yavaş gelişir ve geç dönemde metastaz yapar.

Lezyonlar çok yavaş geliştiği için hasta çoğu kez farkına varmaz. En erken bulgular dudakta atrofi ve açık renkli düz alanlardır.^{3,4,7} Lezyon ilerledikçe engebeli, kabuklu görünüm ortaya çıkar ve lökoplaki benzeri bir hal alır. Daha ileri olgularda sigara, pipo vs kullanımının olumsuz etkisi ile fokal ülser alanlar belirir. Ülserler aylarca devam eder ve genellikle erken skuamöz hücreli karsinoma dönüşür.

Lezyonların genellikle geri dönüşü yoktur, ancak daha kötüye ilerlememesi için hastalara dudak koruyucuları önerilir. Biyopsi yapılmalıdır. Malignite olmayan ileri olgular için dudak traşlaması (vermilionektomi) yapılır. CO₂ lazer ve elektrodesikasyon diğer tedavi yöntemleridir. Uzun süreli takip gerekir. Karsinom gelişirse tedavi ona göre yönlendirilir.⁴

Lökoplaki

Dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından önerilen tanıma göre: Lökoplaki 'klinik ve laboratuvar özellikleri ile başka bir tanı kategorisine uymayan ve silinme ile mukozadan uzaklaştırılmayan beyaz plak' a verilen isimdir.^{4,10}

Lökoplaki ağız mukozasının en sık rastlanan premalign lezyonudur (%10-%15).³ Lökoplaki olgularında malign değişim riski şu şekilde sıralanabilir:

1. Displazi gösteren olgularda displazi göstermeyen olgulara göre risk daha fazladır.
2. Dil, ağız tabanı, dudaklar ve diş etinde oluşanların değişim riski daha fazladır.
3. Sigara kullanmamış kişilerde görülen lökoplakilerde risk fazladır.

4. Kadınlarda dilde yerleşen lezyonlar, erkeklerinkine göre daha fazla değişim gösterebilir.

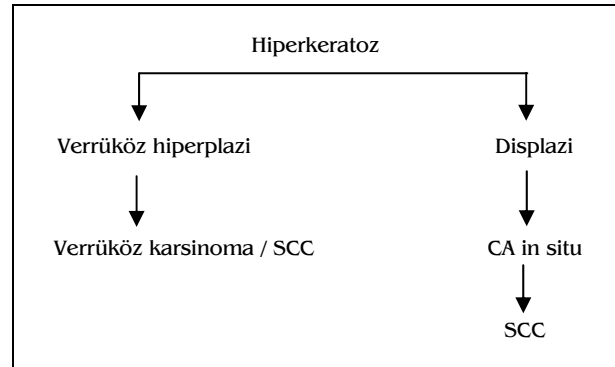
5. Homojen olmayan olgular homojen olanlardan daha risklidir.

Bu özelliklerden iki veya daha fazla maddeyi taşıyanların riski çok daha fazladır ve beklenmeden biyopsi yapılmalıdır.^{3,4}

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda lökoplakilerin %4-8'inin malign transformasyona uğrarken yaklaşık %15'inin kendiliğinden gerilediği bildirilmiştir.³ Oral mukozada lökoplakinin malign transformasyonu için yüksek risk bölgeleri sırasıyla; ağız tabanı, dil, dudak, damak, yanak, vestibül ve retromolar bölgelerdir.^{1,3}

Lökoplakiler mikroskopilerinde iyi huylu hiperkeratozdan invaziv skuamöz karsinoma kadar farklılıklar gösterirler.⁴ Verrüköz karsinom ve verrüköz hiperplazinin ilk halinin verrüköz lökoplaki olduğu bilinmektedir³ (Tablo 1).

Tablo 1. Lökoplaki patogenezi

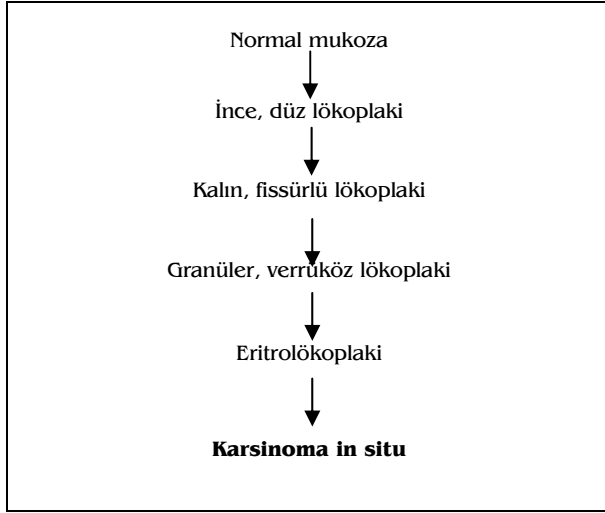


Lökoplakinin, normal mukozadan karsinoma in situya kadar dereceli olarak ilerleyen safhaları bulunmaktadır (Tablo 2). Bu klinik ve mikroskopik safhalar, lökoplaki olgularında gittikçe artan ciddiyeti göstermektedir ve biyopsi endikasyonu da bu düzene uygun olarak konmalıdır.⁴

Lökoplakinin etiyolojisini ekstrasik (çevresel) ve intrinsik (moleküler değişimler) faktörlere bağlayabiliriz. Ekstrasik faktörler içinde tütün kullanımı ilk sıradadır.⁴ Tütün kullanımına ne kadar erken başlanırsa lökoplaki görülme yaşı da o

kadar öne gelir.³ Yanak ısırma, maloklüzyon, iyi uygulanmayan ağız içi restorasyonlar, ultraviyole ışınları, bazı diş macunları ve ağız gargaraları diğer ekstrinsik faktörlerdir.

Tablo 2. Normal mukozadan karsinoma in situ'ya kadar dereceli olarak ilerleyen lökoplaki safhaları



Sifiliz, kandidiyazis, HPV (16,18), HIV pozitif kişilerde EBV enfeksiyonu, kronik liken planus, A ve B vitamini eksiklikleri, mutasyona uğrayan p53 süpresör geni ve bazı genetik bozukluklar da intrinsik faktörlerdir.

Lökoplaki erkeklerde kadınlara oranla daha fazla ve daha sıklıkla ileri yaşlarda (50-60 yaş) görülür. Yanak mukozası ve komissuralar en sık yerleşim alanıdır. Bu sırayı alveoler mukoza, dil, dudaklar, sert ve yumuşak damak izler.^{3,4,7,10}

Freitas ve ark.'ları,¹¹ sigara içen ve içmeyen hastalarda oral lökoplakinin klinikopatolojik yönlerini inceledikleri çalışmada 52 lökoplaki hastasında yaş, cinsiyet, lezyonların boyutu ve lokalizasyonları, lezyonlarda displazinin varlığı-yokluğu ve sigara kullanımına bağlı değerlendirmeler yapmışlardır. Lezyonlar sigara içenlerde en sık yanak mukozasında gözlenirken içmeyenlerde dilde ortaya çıkmıştır. Sigara içmeyenlerdeki lökoplakiler kadınlarda fazla gözlenirken, oral lökoplaki riski sigara içenlerde 4-6 kat fazla bulunmuştur.

Lökoplaki lezyonlarının klinik görünümleri iki gruba ayrılarak açıklanabilir:

Homojen (basit) lökoplaki: Yüzeyi düzgün veya pürüzlü olup lezyonun her tarafı aynı görünümündedir.

Homojen olmayan lökoplaki: Lezyonun yüzeyinde farklı görünümler hâkimdir. Alt gruplarını eritrolökoplaki, nodüler ve verrüköz lökoplaki gibi kırmızı-beyaz renkteki lezyonlar oluşturur.

Lökoplaki lezyonları genellikle semptomsuzdur ve çoğu kez rutin muayenede saptanır. Homojen lökoplakilerde semptomsuzluk daha belirginken, homojen olmayanlarda ağrı ve hassasiyet şikâyetleri olabilir.⁴

Sieron ve ark.'ları,¹² yaptıkları çalışmada spektral kamera aracılığıyla gözlemledikleri ışın dağılımına ait çizgilerin sağlıklı ile neoplazmatik dokular arasında farklı sonuçlar verdiğini ve floresans spektroskopisinin oral lökoplakilerde diagnostik olduğunu belirtmişlerdir.

Waal ve ark.'ları,¹³ 1995 yılında 'Oral lökoplaki sınıflandırma ve evrelendirme sistemi' (OLEP) önerisinde bulunmuşlardır. Sistemin kuralları; lokalizasyon ya da patoloji evrelerinde herhangi bir şüphe olursa bir alt evrenin seçilmesi, tek bir lökoplaki varken çoklu biyopsi alınmışsa ya da birden çok lökoplaki varken alınmış biyopsiler varsa en yüksek patolojik evrenin seçilmesidir.

Lökoplaki; liken planus, diskoid lupus eritematozus, kandidiyaz, kıllı lökoplaki, tarçın kontakt stomatiti, lökodem, kronik ısırma, kimyasal yanık ve oral keratinizasyon gösteren pek çok genetik hastalık ile ayırıcı tanısı yapıldıktan sonra tedavi edilmelidir.^{4,14} Tedavisinde öncelikle oral hijyen düzeltilmeli, ekstrinsik faktörler özellikle tütün kullanımı ortadan kaldırılmalıdır.⁴ Tedavi planlamasının yapılmasında lezyonun büyüklüğü ve yeri önemlidir. Küçük lezyonlar için cerrahi eksizyon uygun olan tedavidir. Epitelyal displazi varlığı ya da yokluğu mutlaka belirlenmiş olmalıdır.⁹

Histopatolojik bulgulara göre hastaya yaklaşım şu şekilde olmalıdır.³

- Eğer displazi yoksa 6 aylık aralıklarla takip,
- Eğer displazi hafif, orta ise takip ve medikal tedavi,

- Eğer displazi şiddetliyse total eksizyon, 1 aylık aralıklarla 1 yıl süreyle takip,
- Eğer karsinoma in situ ise kanser protokolü izlenir.

Kriyocerrahi, lazer cerrahisi, fotodinamik tedavi, vitamin A (retinoid) ve vitamin E takviyesi lökoplaki tedavisinde önerilen bazı seçeneklerdir.^{4,9}

Biyopside kandidiyaz saptanmış lezyonlarda antifungal tedavi sonrası lezyon yeniden incelenerek tedavi planı düzenlenmelidir. Antifungal tedavi ile cerrahi gerekecek alan oldukça azaltılır ve cerrahi işlem basitleşir.⁵

Chen ve ark.'ları,¹⁵ oral lökoplakinin topikal 5-aminolevulinik asit (5-ALA) ile fotodinamik tedavisinin sonuçlarını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda 32 oral lökoplakinin 11'inin tamamen, 21'inin kısmen iyileştiği belirtilmiştir.

Kandidal Lökoplaki (Kronik Hiperplastik Kandidiyazis)

Kronik hiperplastik bir enfeksiyondur. İnatçı mukoza lezyonları 'beyazdan daha beyaz' bir görüntüye sahiptir ve bu görüntü tanıda yardımcı olur. Diğer kandida lezyonlarından farklı olarak silinme ile uzaklaştırılmazlar. Sıklıkla yanak mukozasının ön tarafında yerleşmiştir.^{4,5}

Kandida enfeksiyonu ile birlikte görülen lökoplaki olgularının bazıları kırmızı beyaz iç içe geçmiş alanları birlikte gösterebilirler ve o zaman 'benekli lökoplaki' olarak ifade edilirler.

Tedavide sadece kandida plağının eksizyonu fayda sağlamaz, bu nedenle birkaç ay devam eden antifungal ilaçlar sistemik olarak verilir. Hastanın sigara kullanımını durdurmak ve protezlerindeki kandida enfeksiyonunu temizlemek önemlidir. Eğer demir eksikliği varsa bu durum ayrıca tedavi edilmelidir.⁴ Yüksek oranda malign potansiyel göstermeleri nedeniyle doğru teşhis edilmeleri çok önemlidir.⁵

Proliferatif Verrüköz Lökoplaki

İlk kez 1985 yılında Hansen tarafından tanımlanan^{16,17} proliferatif verrüköz lökoplaki (PVL); beyaz hiperkeratotik bir alan şeklinde başlar, yavaş büyür, inatçı ve kalıcıdır. Zamanla mukozanın üzerinde iyice kalınlaşmış, değişen yoğunlukta, multifokal beyaz alanlar haline gelir. Yüzeysel düz veya papüller çıkıntılarla pürüzlen-

miştir. Hastalar genellikle orta yaşta, sigara ve alkol kullanmayan kişilerdir. Lezyonların oluşumunda HPV'nin etkili olduğu düşünülmektedir.

PVL diğer lökoplaki formlarına göre daha agresif davranış gösterir. Lezyonun ufak olduğu erken dönemlerde tedavi lokal cerrahi eksizyondur. Daha ileri dönemlerde lezyon kretleri tuttuğu zaman tedavi daha zor olur.⁴

Bagan ve ark.'ları,¹⁸ PVL'den gelişmiş çoklu oral skuamöz hücreli karsinomaları (OSCC) alan kanserleşmesi ve lokalizasyonları açısından değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. En az 1 OSCC gelişen 19 hastada proliferatif verrüköz lökoplakiyi lokalizasyon, gelişme zamanı ve klinik tip açısından değerlendirmişlerdir. Kadın hastaların %90'ının sigara kullandığı, en sık lokalizasyonun diş eti ve damak mukozası olduğu gözlenmiştir. Birden fazla tümör gelişen vakalarda ise, ikinci tümörün ortalama 19 aylık süre sonunda geliştiği belirtilmiştir.

Roda ve ark.'ları,¹⁶ PVL tedavisinde sistemik ve topikal retinoid tedavisinin olumlu ve olumsuz etkilerini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Retinoid kullanımı sonucu; şelitis, fasiyal eritem gibi olumsuz etkilerin gözlemlendiği, en çok olumsuz etkinin retinoidin sistemik kullanımı sonucu ortaya çıktığını, sistemik ya da topikal her iki uygulamada da eşit oranda (3'te 1) hastada iyileşme sağlandığı belirtmişlerdir.

Liken planus

1869 yılında Wilson tarafından tanımlanmıştır. Sık görülebilen, hem deri hem de mukozayı aynı anda veya ayrı olarak tutabilen kronik iltihabi bir hastalıktır.^{4,19,20} Ağız ve deriyi birlikte tutan olgularda ağız lezyonları deriden haftalar ve aylar önce ortaya çıkabilir. Derideki lezyonlar; en çok bilek ve ön kolların iç yüzleri, ense, karnın alt tarafı, lomber bölge, erkeklerde genital bölge ve alt ekstremitede lokalize olurlar.²¹

Hastalığın patogenezinde genetik ve çevresel faktörler, ilaçlar ve yaşam tarzı etkili olmaktadır. Hücrel immünite ile T lenfositlerin skuamöz epitelin bazal tabaka hücrelerinde harabiyete yol açması liken planus patogenezinde önemli rol

oynamaktadır.^{6,9,22} Bu nedenle bazı çalışmacılar liken planusu otoimmün hastalıklar sınıflamasına dahil etmektedir.

Hepatit B ve C aşılardan sonra veya hepatit C enfeksiyonu (HCV) ile liken planusun ilişkisi olduğuna dair yayınlar olsa da bu ilişki hakkında daha çok araştırmanın yapılması gerekmektedir.^{4,19,22} Hepatit C tedavisi için kullanılan ilaçların likenoit lezyon oluşturabileceğini ancak bunların gerçek liken etiolojisi ile ilişkili olmadığını belirten yayınlar da bulunmaktadır.⁴ Böbrek yetmezliği olan ve diyaliz tedavisi gören 50 anti-HCV pozitif hasta ile, kontrol grubu olarak seçilen ve anti-HCV pozitif olmayan 50 hastada oral liken planus mevcudiyetinin araştırıldığı bir çalışmada hepatit C virüsü ile oral liken planus arasında bir ilişki bulunmadığı sonucuna varılmıştır.

Liken planus, *diabetes mellitus* ve vasküler hipertansiyonun bir arada gözleendiği '*Grinspan Sendromu*' tanımlanmış olsa da bu ilişkiyi onaylamayan kaynaklar da bulunmaktadır.⁴

Ağız kuruluğu ve OLP arasındaki ilişki araştırıldığında, tükürüğün koruyucu etkisi azaldığı zaman mukozanın olumsuz faktörlerden etkilenmesine zemin olduğu sonucuna varılmıştır.⁴

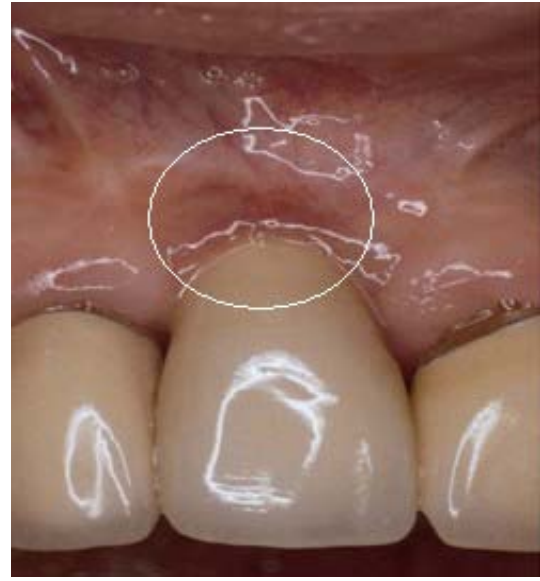
Anksiyete ve depresyonun OLP gelişimini etkileyen risk faktörleri olduğu²⁴ ve genellikle sınırlı insanlarda görülmesinin bu düşüncüyü desteklediği belirtilmektedir.²⁵

Mousavi ve arkadaşları,²⁶ homeopatik bir ilaç olan '*ignitia amara*' ile OLP tedavisinde plasebo kontrollü bir çalışma yapmışlardır. Bedenin iyileşme gücünü harekete geçiren bir şifa yöntemi olarak tanımlanan 'homeopati' bu çalışmanın fikir kaynağı olmuştur. Araştırmacılar, '*ignitia amara*' ile lezyonların boyutunun küçüldüğünü, ağrı ve yanma şikâyetlerinin azaldığını belirtmişlerdir.

Delavarian ve ark.'ları,²⁷ psikiyatrik ilaç tedavisinin, OLP'si olan psikiyatrik hastaların üzerine etkisini belirlemek için çalışma yapmışlardır. Araştırmacılar, psikiyatrik ilaçlarla kombine

şekilde tedavi edilen hastalardaki lezyonların boyutlarının azaldığını ancak semptomlar üzerinde önemli bir etki görülmediği sonucuna ulaşmışlardır.

Reichart,²⁸ hazırladığı vaka raporunda OLP'nin implant yerleştirilmesinin bir komplikasyonu olarak kabul edildiğini ve kendi vakalarının da bunu desteklediğini belirtmiş, bu konuda daha fazla araştırma yapılmasına gerek olduğunu savunmuştur (Resim 2) .



Resim 2. Tek diş eksikliğini gidermek için 3 yıl önce yapılan implant restorasyonunun ardından vestibül diş etinde gözlenen atrofik liken planus.

Çocuklarda nadiren görülen OLP lezyonlarına, genellikle 40-70 yaşlar arasında ve daha çok kadınlarda²⁰ (%60-65) rastlanmaktadır.^{4,22,24} Ağız mukozasının her yerinde görülmekle birlikte en tipik yerleşim alanı yanak mukozasıdır. Yanak mukozasını; dil, dudaklar, diş eti, ağız tabanı ve damak takip eder.^{4,20} Lezyonlar genellikle çift taraflı ve simetriklerdir.

Andreasen,²⁰ oral liken planusu 6 temel klinik tip olarak sınıflamıştır. Bunlar; retiküler, papüller, plak benzeri, eroziv, atrofik ve büllöz tipleridir. Farklı sınıflamalarda hipertrofik ve pigmentli formlara da yer verilmiştir.⁴ Retiküler, papüller ve plak benzeri formları genellikle ağrılı ve beyaz keratotik lezyonlardır. Eroziv, atrofik ve büllöz formları ise yanma hissi ve çoğu vakada gözlenen şiddetli ağrı ile karakterizedir.²⁰

Bu klinik tipler özetlenecek olursa:

Retiküler LP: Birbiri ile kesişen keratotik, beyaz çizgilerin (Wickham's çizgileri) oluşturduğu ağ şeklindeki görünümü karakteristiktir. En sık rastlanan OLP tipidir.^{4,20} Semptomlar belirgin olmadığı için çoğu hastanın rutin muayenesi sırasında hekim tarafından fark edilir.⁴ Genellikle çift taraflı yerleşir. En sık yanak mukozasında olmak üzere dilin lateralinde, diş eti ve dudaklarda gözlenir.²⁰

Papüller formu: Hipertrofik, mukozadan kabarık, solid yaklaşık 0,5 mm boyutunda beyaz nokta şeklinde lezyonlardır. Rutin muayenede bile güçlükle fark edilirler.²⁰

Plak benzeri formu: Mukoza üzerinde kabarık veya düz, beyaz alanlar halindedir ve lökoplakiye benzemektedir. En sık yerleşim alanı dildir. Özellikle dil sırtında birden fazla alanda görülür. Özellikle tütün kullananlarda daha sık rastlanır.^{4,20}

Eroziv LP: Eritemli ve psödomembranlı alanların karışımı şeklindedir. Eroziv bölgeler ile normal mukozanın birleşme alanında karakteristik beyaz çizgiler görülür. Bu periferik beyaz çizgi yanak mukozasında ve vestibülde daha sık görülür. Retiküler lezyonların bulunduğu bölgelerde oluşur, yüzeyi parlak kırmızı, pürüzlü, düzensiz

şekilli, travma olduğunda kanamaya meyilli özellik taşır. Hastalar sıcak, soğuk, acı ve alkollü gıdalara hassastırlar. Muayene sırasında mukoza ağrılı ve kanamalıdır.⁴

Atrofik LP: Diffüz, kırmızı ve beyaz çizgi ile çevrili atrofik alanlardan oluşan bir formdur.¹ Yer yer retiküler veya eroziv tip lezyon özellikleri olabilir.⁵ Yapışık diş etinde lokalize olduğu zaman 'kronik deskuamatif gingivitis' görünümündedir.²⁰

Büllöz LP: En nadir gözlenen tipidir. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda kısa sürede yırtılarak eroziv bir yüzey bırakan, vezikül veya büllerden oluşur. Yanak mukozasının arka kısmında daha sık gözlenen bu lezyonların çevresinde keratotik retiküler çizgiler gözlenebilir.⁵

OLP çoğu kez klinik görünümü ile kolayca tanınır. Özellikle Wickham çizgileri ile retiküler formu tanıda zorluk çıkarmaz. Eroziv ve plak formları için ise biyopsi gerekir çünkü bu iki form malign değişiklik dahil pek çok başka lezyonun klinik görünümüne benzemektedir. Ayırıcı tanıda; lökoplaki, kandidiyaz, pemfigus, eritema multiforme, lupus eritematozus, deskuamatif gingivitis,^{4,20} psoriasis, sifiliz, rekürrent aftlar, beyaz süngerimsi nevus, lökodem, yanak ısırığı lezyonları, likenoit ilaç reaksiyonları ve elektrogalvanik mukoza lezyonları değerlendirilmelidir.⁴

Ağız mukozasındaki liken lezyonlarının kesin tedavisi bulunmamaktadır. Retiküler tip semptom vermediği için tedaviye gerek yoktur.^{4,22,29} Eğer lezyon üzerine kandidiyaz gelişmişse hastada oluşabilecek yanma hissi için antifungal tedavi gerekir.

Eroziv tipte ağızda açık yaraların olması sorun yaratır. Genellikle yüksek güçteki topikal steroidlerin (fluocinonide, betamethasone, clobetasol jel) günde 1-2 defa uygulanması birkaç haftada düzelme sağlar. Hastaya bu uygulamanın kalıcı çözüm olmadığı belirtilmelidir.⁴ Akut alevlenme, topikal steroidlere direnç olması durumlarında ve çoklu veya geniş alana yayılmış lezyonlarda

sistemik steroidlerin kullanımı seçilmelidir.^{29,30} Steroit tedavisinin bir komplikasyonu olan kandidiyaz gelişme ihtimaline karşı hasta kontrol edilmelidir.^{19,20,29}

Thongprasom ve Dhanuthai,²⁸ OLP tedavisinde steroidlerin yeri konulu makalelerinde topikal steroid kullanımını etkili tedavi sağlaması ve ciddi yan etkileri olmaması sebebiyle ilk seçenek olarak önermişlerdir.

Jainkittivong ve ark.³⁰ yaptıkları çalışma sonucunda topikal steroidlerin; yaş, ilaç ve protez kullanımı gibi risk faktörleri ile ilişkili olarak kandida gelişimini artırdığı sonucuna ulaştıklarını belirtmişlerdir.

OLP tedavisinde sistemik, topikal ve intralezyoner kortikosteroid uygulaması ve antifungal tedaviye ek olarak retinoid, siklosporin, grisefulvin tedavisi ve cerrahi tedaviden yararlanılabilir.^{5,4,20} İntralezyoner kortikosteroid (hidrokortizon, deksametazon vb) uygulamasının mukozal atrofiye sebep olması, ağrılı olması ve etkisinin devamlı olmaması gibi dezavantajları vardır.³⁰

Kriyocerrahi (Resim 3 ve 4) ve CO₂ lazer cerrahisi ile tedavi eroziv ve atrofik formlarda epitel aşınmış olduğu için uygun olmasa da, plak formunda geçerli tedavi seçenekleridir.^{4,20}

Van der Hem ve ark.'ları,³¹ yaptıkları araştırmada konservatif tedavi sonrası bile ağrılı olan OLP lezyonlarına CO₂ lazer uygulamışlardır (Resim 5-7). Araştırmacılar OLP tedavisinde birçok tedavi alternatifi arasında yüksek güçte topikal kortikosteroidlerin en istikrarlı ve etkili tedavi olduğunu belirtmekle beraber, CO₂ lazerin topikal kortikosteroidlere yeterli cevap alınamadığı durumlarda semptomların iyileştirilmesinde kullanılacağıni belirtmişlerdir. Serbest yumuşak doku greftleri eroziv LP tedavisinde uygulanabilmektedir.²² OLP tedavisinde immünsüpresif ve immünomodülatör topikal ajan olan kalsinöroler (siklosporin, takrolimus, pimekrolimus) de kullanılmaktadır.²² Tavassol ve ark.'ları,³² takrolimusu, ısı-şok proteinleri düzeyi açısından OLP tedavisinde değerlendirmişlerdir.



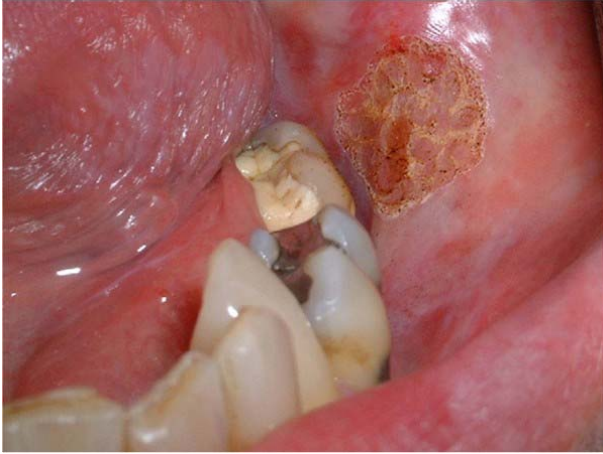
Resim 3. Kliniğimizde tedavi edilen 47 yaşında kadın hastanın sol yanak mukozasında lokalize liken planus.



Resim 4. Sol yanak mukozasında lokalize liken planusun kriyocerrahi ile tedavisinden 2 ay sonraki görünümü.



Resim 5. Sol yanak mukozasında lokalize eroziv liken planus.



Resim 6. Sol yanak mukozasında lokalize eroziv liken planusun CO₂ lazer ile tedavisi sırasında görünümü.



Resim 7. Sol yanak mukozasında lokalize eroziv liken planusun CO₂ lazer ile tedavisinden 3 ay sonraki görünümü.

Takrolimusun ısı-şok proteinlerinde değişim yapmadan, hızlı bir iyileşme sağladığını belirtmişlerdir. Takrolimus, eroziv LP tedavisinde semptomları düzelterip iyileşme sağlama nedeniyle başarılı bulunmaktadır.³⁰ Ancak takrolimus kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından kanser oluşumunu hızlandırabileceği nedeniyle kısıtlanmıştır.¹⁶

Yoke ve ark.'ları,³⁵ OLP'nin topikal tedavisinde steroid ve siklosporini karşılaştırmışlardır. Siklosporinin, steroidlere kıyasla etkili olmadığı sonucuna varan araştırmacılar, siklosporinin pahalı bir ilaç olma dezavantajını da belirtmişlerdir.

Radfar ve ark.'ları,³⁴ yaptıkları çalışma ile takrolimusun da klobetazol kadar OLP tedavisinde yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Nolan ve ark.'ları,³⁵ yaptıkları çalışmada, topikal hyalüronik asit jelinin OLP'nin ülseratif ve eroziv alanlarında görülen semptomları rahatlatmadaki etkisini araştırmışlardır. Özellikle eroziv OLP ile ilişkili ağrı ve aşırı duyarlılığın topikal hyalüronik asit jelinin uygulanmasıyla azaldığını gözlemleyen araştırmacılar, hyalüronik asit ile steroid ve kalsinörin inhibitörleri gibi topikal ajanların kombine edilmesinin daha yararlı olabileceğini belirtmişlerdir. Frieling ve ark.'ları,³⁶ şiddetli eroziv LP'si olan hastalara immünsüpresif bir ajan olan mikofenolat mofetil ile tedavi uygulamışlar, bu ilacın iyi tolere edildiği ve tedavide başarılı olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Asemptomatik LP için aktif tedavi önerilmemektedir. İki sene süre ile 6 aylık aralıklarla, sonra 1 senelik aralıklarla kontrol önerilmektedir.⁴ Eroziv ve atrofik form OLP hastaları, özellikle tütün ve alkol kullanımı hikayeleri de varsa; artmış transformasyon ihtimali dikkate alınarak, düzenli olarak kontrol edilmelidir.^{20,30}

Semptomatik LP olguları için tüm klinik tiplerde antifungal ilaç denenmelidir.^{4,20,37} Ağızdaki lokal irritasyonlar kaldırılmalı, hijyen sağlanmalıdır.

Dar sınırlı lezyonlar için: Gücü yüksek steroidlerden klobetasol propiyonat gibi tip IV veya betametazon valerat gibi tip III olanlar Orobaz ile karıştırılarak 2 hafta süre ile günde 2 defa ve takip eden 2 hafta günde 1 defa uygulanır. Takviye olarak antifungal ilaçlar verilir. Daha sonra orta güçte tip II triamsinolon asetonit gibi steroidler 2 hafta süre ile günde 2 defa ve sonraki 2 haftada günde 1 kez verilir.

Geniş sınırlı lezyonlar için: Yüksek güçte steroidlerden tip III betametazon fosfat'ın 0,5 mg'ı 10 ml'lik suda çözünerek hazırlanan gargara günde 4 defa 5 dakikalık çalkalamalarla önerilir.

Dişeti lezyonları: Ağız hijyeni tam olarak sağlandıktan sonra orobase kullanılmadan özel bir uygulama ile lezyon bölgesine ilaç günde 2 kez 10 dakika süre ile ilacı tutularak uygulanır.

Dar ve geniş sınırlı lezyonlarda tedavi uygulandıktan sonra erozyonlardan geriye kalan ufak lezyonlar için: Orta derecede etkili steroidlerden (örneğin tip II triamsinolon asetonid 10 ml) günde 1-2 kez lezyonun içine enjekte edilir.

İnatçı lezyonlar: Sistemik steroidler dar sınırlı lezyonlar için önerilen topikal steroidlerle kombine kullanılır. Sistemik yan etkiler değerlendirilerek tedavi kontrol altında tutulmalıdır.

Takip: Lezyonlar geriledikten sonra hastalar önce 3 aylık sonra 6 aylık takibe alınırlar. Tekrarlamayan durumlarda hijyen kontrolü yapılır, inatçı olanlar ise 3-6 aylık aralıklarla uzman kontrolü gerektirirler.

Gelecekte sistemik interferon alfa, glisirizin ve fotodinamik tedavinin, OLP tedavisinde önemli yer tutacağı düşünülmektedir.^{9,37,38}

Likenoit Reaksiyonlar

İlk olarak 1973 yılında Pinkus tarafından tanımlanmışlardır.²⁵ Aynı zamanda OLP benzeri lezyonlar olarak da adlandırılırlar. OLP ile ayırıcı tanısında klinik ve histopatolojik özelliklerinden, immünofloresan tetkiklerinden ve *patch* testinden faydalanılır.^{6,24} Likenoit kontak lezyonları, likenoit ilaç reaksiyonları ve Greft-Versus-Host hastalığı (GVHD)'nin likenoit lezyonlarını içermektedirler.⁶ Oral mukozanın likenoit reaksiyonları dudak, dil, yanak ve dişetlerinde ortaya çıkar. Hastalar tükürük bezlerindeki tutulumla bağlı olarak, ağızlarında yanmadan şikâyet ederler. Yanma şikâyeti ile karşılaşıldığında hastanın kandida enfeksiyonu açısından da incelenmesi unutulmamalıdır.⁵

Likenoit Kontak Lezyonları

Amalgam, kompozit, metal (nikel, kobalt, altın) ve akril gibi dental materyallerle ilişki olarak görülmektedir. Ortodontik ark teli uygulandıktan sonra gözlendiğini rapor eden çalışmalar da vardır²⁵.

Likenoit İlaç Reaksiyonları

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, diüretikler, antihipertansifler, oral hipoglisemikler gibi ilaç-

lar likenoit lezyonların gelişmesine neden olurlar.^{3,6,22,29} İlaç kullanımı kesildiğinde iyileşirler. Fakat altın tuzları gibi bazı ilaçlara bağlı gelişen likenoit reaksiyonlar, 1-2 yıl ağızda varlıklarını sürdürebilirler⁴.

Greft-Versus-Host hastalığı

Özellikle allojenik kemik iliği veya periferik kan kök hücre transplantasyonundan sonra gelişir.^{6,9,22} Deride eritema multiforme ve liken benzeri lezyonlar, mukozalarda likenoit lezyonlar gelişir. Bu lezyonlar aynı zamanda tükürük ve gözyaşı bezlerinin de epitelinin tutulabilir.⁵ Akut ve kronik tipleri vardır.^{3,6} Ağız değişiklikleri ilk bulgular olabilir ve fatal sonuçlanacak ciddi tablolar ortaya çıkabilir.

Kontak lezyonlar ve ilaç reaksiyonları, etken ortadan kaldırılınca kendiliğinden düzelmektedir. Düzelmeyen, ülseratif lezyonların iyileşmesini kolaylaştırıcı ve dolayısıyla hastayı rahatlatıcı ilaçların örneğin topikal kortikosteroidlerin kullanılması önerilir. Daha önceleri tedavide kullanılmış, ultraviyole A (UVA) ile tedavisi son yıllarda onkojenik potansiyelinden dolayı önerilmemektedir.⁶

Van der Meij ve ark.'ları,³⁸ OLP ve oral likenoit lezyonların (OLL) olası premalign karakterini araştırmak için, 192 hasta üzerinde 5 yıl takip süreli prospektif bir çalışma yapmışlardır. 67 hastada OLP, 125 hastada ise OLL tanısı konan bu çalışmanın takip süresinde 2 erkek ve 2 kadın hastada skuamöz hücreli kanser gelişirken tüm malign transformasyonların OLL olan hastalarda gerçekleştiği bildirilmiştir. Araştırmacılar bu çalışmalarının sonucu olarak, olası malign transformasyonu erken tespit edebilmek için yılda 2 kez OLL bulunan hastaların takip edilmesini tavsiye etmişlerdir.

Oral Submüköz fibrozis

Oral kavite ve orofarenksi döşeyen oral mukozanın fibroelastik ve enflamatuvar değişiklikleri neticesinde ağız açma, yutkunma ve konuşma güçlüklerine yol açan kronik, progresif, fibrotik bir hastalıktır.⁵ Hastaların yaklaşık %5-10'unda

skvamöz hücreli karsinom gelişir. Kesin etiyo-lojisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, arek cevizi çiğnenmesi, tütün ürünleri, dumansız tütün ürünleri ve B vitamini yetmezliği de olası etiyo-lojik faktörler olarak sayılabilir.⁹ Özellikle acı gıdalar alınırken ortaya çıkan yanma hissinin takiben, veziküller, ülserler, stomatitis tablosu, aşırı tükürük salgılanması veya ağız kuruluğu ile tat almada kayıp ortaya çıkar. Yanak mukozasında, dudaklarda, sert damakta ve dilde mu-koza renginde açılma olur ve fibrotik bantların oluşması ile belirgin hale gelir. Fibrotik de-ğişikliklerin olduğu bölgelerde hareketlilik azalmış, ağız açmak zorlaşmıştır. Trismus bazen hastaların en çok şikâyet ettiği klinik bulgudur. Alışkanlığın ortadan kalkması ile lezyonlarda düzelme olmaz. Sistemik steroidler ve lokal kortizon tedavisi lezyonda geçici bir gerileme sağlasa da kesin tedavisi bilinmemektedir. Fibröz bantların kesilip alınması veya interferon gammanın lezyon içine enjeksiyonu ağız açıklığına yardımcı olabilir.⁴ Kumar ve arkadaşları³⁹ yaptıkları araştırmada, domatesten elde edilen bir antioksidan olan likopenin oral submüköz fibrozis tedavisinde güvenilir bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır. Murti ve arkadaşları,⁴⁰ yaptıkları araştırmada, oral submukoz fibrozisi bulunan 66 hastayı 10 yıl boyunca izlemiş ve lezyonların %7,6'sında malign transformasyon olduğunu gözlemiştir.

Kaynaklar

1. Regezi JA, Sciubba JJ. Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, PA, 1999.
2. Sonis ST, Fazio RC, Fang LS. Ağız Hastalıklarının Sırları. Nobel Tıp, İstanbul, 2004.
3. Özcan İ. Sistemik Yaklaşımlarla Oral Dia-gnoz. Nobel Tıp, İstanbul, 2007.
4. Yücetaş Ş. Ağız ve Çevre Dokusu Hastalıkları. Atlas Kitapçılık, Ankara, 2005.
5. Cawson RA, Odell EW. Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine. 6th ed. Churchill Livingstone, London, 1998.
6. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: e1-e12.
7. Langlais PR, Miller CS. Color Atlas of Common Oral Disease. 2nd ed. Williams & Wilkins Comp, Baltimore, 1998.
8. Wood NK Goaz PW. Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions. 5th ed. Mosby, St. Louis, 1997.
9. Laskaris G. Ağız Hastalıklarının Tedavileri. Nobel Tıp, İstanbul, 2007.
10. Laskaris G. Color atlas of oral disease. 2nd ed. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1994.
11. Freitas MD, Blanco-Carrion A, Gandara-Vila Pet al. Clinicopathologic aspects of oral leukoplakia in smokers and nonsmokers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 199- 203.
12. Sieron A, Gibinski P, Pustelnyc T, et al. Optical biopsy using spectral camera in BCC and oral leukoplakia. *Photodiag Photodyn Therapy* 2008; 5: 271- 275.
13. Van der Waal V, Schepman KP, Meij EH. A modified classification and staging system for oral leukoplakia. *Oral Oncol* 2000; 36: 264- 266.
14. Chen HM, Yu CH, Tsai T, et al. Topical 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy for oral verrucous hyperplasia, oral leukoplakia and oral erythroleukoplakia. *Photodiag Photodyn Therapy* 2007; 4: 44- 52.
15. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia. A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e3-9.
16. Van der Wall İ, Reichart P. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. *Oral Oncol* 2008; 44: 719- 721.
17. Bagan JV, Murillo J, Poveda R, Gavaldá C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. *J Oral Oncol* 2004; 40: 440- 443.
18. Chainani-Wu N, Silverman S Jr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 901-9.
19. Mollaoglu N. Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 370- 377.
20. Güven O. Ağız Hastalıkları ve Çene Cerrahisinde İmmünoloji. Ankara Üniversitesi Diş Hek Fak Yayınları, Yayın no: 14, A.Ü Basımevi, Ankara, 1995.
21. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 15- 21.

22. Alpaslan C, Arslan A. Evaluation of the relation between hepatitis C virus infection and oral lichen planus in patients with chronic renal failure. *Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 6. Uluslararası Bilimsel Kongresi*. 28 Ekim-1 Kasım 1998.
23. Sumairi İB, Kumar SKS, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci* 2007; 49: 89- 106.
24. Prado RF, Marrocchio LS, Felipini RC. Oral lichen planus versus oral lichenoid reactions: Difficulties in the diagnosis. *Indian J Dent Res* 2009; 20: 361- 364.
25. Mousavi F, Sherafati S, Mojaver YN. Ignatia in the treatment of oral lichen planus Homeopathy 2009; 98: 40-44.
26. Delavarian Z, Javadzade A, Dalirsani Z, Arshadi HR, Toofani-Asl H. The evaluation of psychiatric drug therapy on oral lichen planus patients with psychiatric disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010; 15: e322-7.
27. Reichart PA. Oral lichen planus and dental implants: Report of 3 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 237-240.
28. Thongprasom K, Dhanuthai K. Steroids in the treatment of lichen planus: a review. *J Oral Sci* 2008; 50: 377- 385.
29. Lodi G, Scully C, Carrozzo M et al. 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 Endol* 2005; 100: 164- 178.
30. Jainkittivong A, Kuvatanasuchati J, Pipattanagovit P et al. Candida in oral lichen planus patients undergoing topical steroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*; 2007; 104: 61-66.
31. Van der Hem PS, Egges M, Van der Wal JE, Roodenburg JL. CO2 laser evaporation of oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 630-3.
32. Tavassol F, Starke OF, Völker B, Kokemüller H, Eckardt A. Heat-shock protein expression and topical treatment with tacrolimus in oral lichen planus: an immunohistochemical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37: 66- 69.
33. Yoke PC, Tin GB, Kim MJ et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of curcuminoids in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 47-55.
34. Radfar L, Wild R, Suresh L. A comparative treatment study of topical tacrolimus and clobetasol in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 187-193.
35. Nolan A, Badminton J, Maguire J, et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009; 38: 299- 303.
36. Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T et al. Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1063- 6.
37. Chan ESY, Thornhill M, Zakrzewska JJM. Interventions for treating oral lichen planus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4, 2008.
38. Van der Meij EH, Mast H, van der Wall. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A prospective five-year follow up study of 192 patients. *Oral Oncol* 2007; 43: 742- 748.
39. Kumar A, Bagevadi A, Keluskar V et al. Efficacy of lycopene in the management of oral submucous fibrosis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 207- 213.
40. William C, Kumao S. Cancer and the Oral Cavity. Quintessence, USA, 1986, 17-37.

Yazışma Adresi:

Dt. Atifet Harika KUTLUAY
Gazi Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD,
ANKARA
Tel : (312) 203 43 36
E-posta : harikakutluay5@hotmail.com