



Oral Mukoza Lezyonlarında Histopatolojik Yaklaşım

Histopathologic Approach to Oral Cavity Lesions

Cuyan Demirkesen

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Ağız boşluğunun hastalıkları, sistemik veya kutanöz birçok hastalığın mukozal yansıması olabileceği gibi tek başına oral mukoza lezyonları olarak da karşımıza çıkabilir. Bu lezyonlar çeşitli mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar değişiklikler, ülserasyon veya erozyon, reaktif proliferatif nodüller, prekanseröz ve neoplastik hastalıklar şeklinde gözlenir. Bu makalede hastalıklardan en sık rastlanılanların mikroskopik özellikleri, ayırıcı tanı yaklaşımlarıyla tartışılmıştır. Bazı hastalıkların mikroskopik özellikleri örtüşebilmektedir. Bu gibi durumlarda immunfloresan ve immunhistokimyasal inceleme gibi yardımcı yöntemler kullanılabilir. Lezyonların karakteristik mikroskopik bulgularını yansıtacak doğru yerlerden, derin biyopsiler almak, patologa lezyonların anatomik lokalizasyonlarını ve klinik özelliklerini bildirmek sağlıklı değerlendirme açısından büyük önem taşımaktadır. (Türkderm 2012; 46 Özel Sayı 2: 133-9)

Anahtar Kelimeler: Oral mukoza, patoloji

Summary

Diseases of the oral cavity may be either a reflection of system or cutaneous diseases or can be seen as a primary oral lesion. These lesions are inflammatory reactions due to miscellaneous mechanisms, ulceration or erosion, reactive proliferative nodules, precancerous or neoplastic diseases. In this study, microscopic features of the most common diseases, together with their differential diagnosis are discussed. Some of the diseases of the oral cavity have overlapping histopathological findings. In these conditions, ancillary methods such as immunofluorescence or immunohistochemistry can be performed. Deep biopsies from representative areas are essential for proper histopathological diagnosis. Moreover, informing the pathologist about the exact anatomic localization of the biopsy, as well as the clinical findings of the lesion is crucial for a better approach. (Türkderm 2012; 46 Suppl 2: 133-9)

Key Words: Oral mucosa, pathology

Giriş

Ağız boşluğunun hastalıkları, ekzema grubu hastalıklar, aftöz lezyonlar, ürtiker-angioödem, psoriasis, oral liken planus, vezikülobüllöz hastalıklar, viral, bakteriyel, mikotik hastalıklar, liken sklerotifikus, kollagen doku hastalıkları, granümatöz hastalıklar, oral mukoza tutulumu ile giden genodermatozlar, oral ilaç reaksiyonları, non-neoplastik proliferatif lezyonlar, lökoplaki ve başta skuamöz hücreli karsinom olmak üzere oral mukoza tümörleri olarak özetlenebilir. Bu makalede amaçlanan bu hastalıklardan en sık rastlanılanlara ait mikroskopik özellikleri aktarmak, ayırıcı tanı yaklaşımlarını irdelemektir.

Allerjik kontakt stomatit, ağız boşluğunun ekzema grubu hastalıkları içinde en sık rastlanılanıdır¹. Oral mukozayı duyarlı hale getiren maddeler aynı zamanda deride de duyarlanmaya yol açarlar. Bu nedenle bu hastalığın tanısında en önemli yöntem aslında deri yama testidir. Klinik olarak sigaraya bağlı irritan stomatitlerden ve oral kandidiazis'den ayırdetmek zordur. Bazen erozyon, ülser ve büllerle karşımıza çıkarak vezikülobüllöz hastalıklarla ayırıcı tanı yapmayı gerektirir. Bu gibi durumlarda histopatolojik incelemeye ihtiyaç duyulur. Histopatolojik özellikler allerjik kontakt dermatite benzer. Erken lezyonlarda spongiotik veziküller ve subepidermal alanda ödemle karakterize akut spongiotik mukozit tablosu görülür. Subepitelial alanda ve epitel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cuyan Demirkesen, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 414 35 98 E-posta: cdemirkesen@yahoo.com

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing.



İNÇİNDE eozinofil polimorflar görülebilir. Lezyon eskidikçe epitel kalınlaşır, oral mukozada keratinizasyon gözlenir. Keratinin içinde nötrofil polimorflar ve plazma belirir. Zaman içinde subepitelyal alanda fibrozis gelişir. Erode ve ülsere lezyonlar ise aftöz lezyonlar olarak karşımıza çıkar. Histopatolojik bulguların değişkenliği genellikle klinik bulgularla paralellik gösterir.

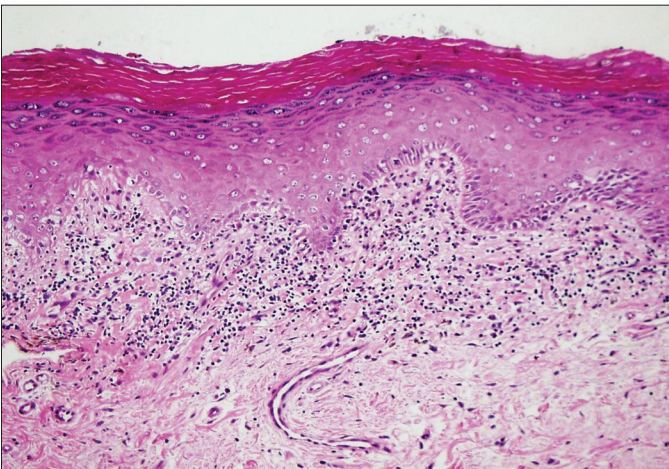
Reküran aftöz stomatit (RAS); noninfeksiyöz aftöz lezyonlar arasında önemli yer tutar. Histopatolojik incelemede ortada fibrin eksüdasyonu ve epitel nekrozu görülür. Çevre epitelde spongioz, lenfositik ekzositoz, degeneratif değişiklikler gözlenir. Subepitelyal alanda ise lenfosit, nötrofil polimorf, plazmosit bazen eozinofil polimorfıta içeren mikst tipte infiltrasyon ve vasküler dilatasyon mevcuttur. İyileşme döneminde granülasyon dokusu belirir. Ayırıcı tanı herpes simpleks labialis, intraoral reküran herpes simpleks infeksiyonu, akut herpetik gingivostomatit, herpangina, el-ayak-ağız hastalığı, Wegener granülomatozu ile yapılmalıdır. Klinik bulgular ayırıcıda büyük ölçüde yol göstericidir. Bunun yanı sıra viral sitopatik etkinin veya granüloamatöz iltihabın izlenmemesi ayırıcıda yardımcıdır. RAS çoğunlukla idiopatik olmakla birlikte bazı hastalıklarla assosiyeye olduğu da bilinen bir gerçektir. Bu hastalıkların başında Behçet hastalığı (BH) gelir. BH'da görülen RAS'da damar lümenlerinde oklüziv değişiklikler ve nadiren lökositoklastik vaskülit bildirilmiştir^{2,3}. Ayrıca bazı yazarlar tarafından kontrol gruplarıyla kıyaslandığında BH'na bağlı gelişen RAS'da mast hücre sayısının arttığı öne sürülmektedir⁴. Bir başka çalışmada sitokeratin alt tipleri ve apoptotik belirleyicilerin ekspresyon paternlerindeki farklılıklar vurgulanmış, beklenenin tersine Ki-67 ile proliferatif aktivitenin de düşük olduğu iddia edilmiştir⁵.

Oral liken planus, liken planus'lu hastaların %40-65 inde görülebildiği gibi %15-30 unda deri tutulumu olmaksızın da gözlenir⁶. Özellikle bu durumlarda oral mukoza lezyonlarından alınan biopsi ile tanı konur. Oral liken planus'un histopatolojik özellikleri derideki liken planus'tan bazı farklılıklar gösterir. Oral liken planus'ta deridekinin tersine hiperkeratozla birlikte parakeratoz sık, hipergranüloz çoğu zaman fokal alanlarda sınırlıdır (**Resim 1**). Bazal tabakada hidropik degenerasyon, apoptotik hücreler, zaman zaman subepitelyal ayrışma gözlenir⁶. Bazal tabaka değişikliklerinin seçildiği alanların hemen altında, subepitelyal alanlarda, bant oluşturma eğilimi gösteren lenfosit ve histiositler izlenir. İnfiltrasyon içinde pigment yüklü makrofajlar yer alır. Hiperkeratoz, parakeratoz, bazal tabaka degenerasyonu ve apoptotik hücreler az veya fokal olabilir. Bazen de, bant

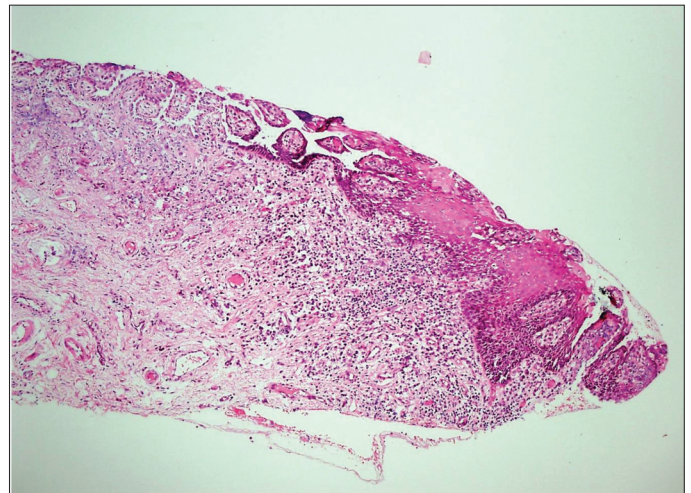
oluşturan iltihabi hücre infiltrasyonu yegane bulgudur. Şayet plazma hücreleri ve bol Langerhans hücreleri varsa oral liken planus'dan ziyade likenoid doku reaksiyonu yönünde düşünülmelidir. Oral liken planus'da direkt immunfloresan incelemede apoptotik hücrelerde IgM, IgA ve IgG birikimi görülür. Nadir olarak bazal membran boyunca IgM birikimine rastlanabilir. Bazı yazarlar ise subepitelyal fibrinogen birikiminin oral liken planus'un karakteristik bulgusu olduğunu öne sürmektedir. Vakaların %90-100'ünde fibrinogen birikimi görüldüğü bildirilmektedir. Ancak bu bulgular oral liken planus için spesifik değildir. Eritema multiforme, lupus eritematozus, hatta nonspesifik stomatitlerde bile görülebilir. Oral liken planus ile oral lupus eritematozus'un ayırımı hem patolojik hem de klinik olarak zordur. Bazal membranın kalınlaşması lupus eritematozus lehine bir bulgudur. Ayrıca lupus eritematozus'un sadece oral mukozayı tutması nadir rastlanan bir durumdur. Genellikle lupus eritematozus tanısı deri lezyonları ile konur. Direkt immunfloresan incelemede lezyondan alınan biyopsilerde lupus bandının saptanması tanıyı destekler. Plak tarzında lezyonlar ile seyreden oral liken planus klinik olarak lökoplaki ile karışabilir. Lökoplaki'nin likenoid doku reaksiyonu ile giden formları olduğundan (likenoid lökoplaki) bu durumlarda direkt immunfloresan inceleme yol göstericidir. Likenoid doku reaksiyonunun görülebildiği diğer hastalıklar ise ilaç reaksiyonu ve likenoid kontakt dermatittir. Dolayısıyla böyle durumlarda klinik, histolojik ve direkt immunfloresan bulgularının bir arada değerlendirilmesi faydalı olur. Oral liken planus lezyonlarında displazi ve skuamöz hücreli karsinom gelişimi literatürde %1-2 civarında bildirilmektedir⁷. Karsinom gelişimi özellikle atrofi, erozyon veya ülserasyonla seyreden formlarda daha sıktır. Bu nedenle oral liken planus tanısı konan biyopsilerde patolojik displazi olasılığı açısından alerme olmalı ve gördüğü takdirde displazinin derecesi mutlaka raporda belirtmelidir.

Ağız içinde kronik ve reküran vezikül/bül oluşumu veya eroziv lezyonlarla giden immun hastalıklar arasında en sık rastlanılanlar pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, skatrisyel pemfigoid ve eritema multiforme'dir⁸⁻¹⁰.

Pemfigus vulgaris'in bir döneminde hemen daima oral mukoza tutulumu gözlenir, hatta bazen oral mukoza tutulumu hastalığın tek bulgusudur. Erken lezyonlar bül şeklindedir, ancak bu büller frajil olduklarından kolayca yırtılırlar ve yerlerinde eroziv lezyonlar belirir. Biyopsiler intakt bülün veya erozyonun kenarından yapılmalıdır, aksi takdirde histopatolojik olarak tanı koymak imkansızdır. Hastalığın karakteristik bulgusu suprabazal akantolitik blister oluşumudur⁸ (**Resim 2**). Biyopsilerde bu bulgu bazen



Resim 1. Oral liken planus: Oral mukozaya ait çok katlı yassı epitelde keratinizasyon, bazal tabakada fokal alanlarda hidropik degenerasyon, apoptotik hücreler, bu alanlarda lenfositler, subepitelyal alanda bant tarzında infiltrasyon (HEX100)



Resim 2. Pemfigus vulgaris: Tavanı kopmuş ve seçilemeyen suprabazal akantolitik ayrışma, kenarında regeneratif değişiklikler gösteren çok katlı yassı epitel (HEX40)

fokal alanlarda sınırlıdır ve bu nedenle seri kesitler yapılarak araştırılması gerekebilir. Subepitelyal alanda eozinofil polimorfaların eşlik ettiği iltihabi hücre infiltrasyonu görülür. Direkt ve indirekt immunfloresan bulguları tanıyı destekler. Direkt immunfloresan yöntemiyle epitelde intersellüler alanda IgG ve C3 birikimi saptanır, bazen IgA ve IgM ile birikim de intersellüler alanda gözlenir. Unutulmaması gereken bir nokta sadece oral lezyonlarla seyreden pemfigus vulgaris'te indirekt immunfloresan yöntemi negatif olabilir. Pemfigus vulgaris antijeni plakoglobulin ile kompleks oluşturan 130kD'luk bir glikoprotein olan desmoglein 3'tür. Bu antijen desmosomal plak ve hücreler arası bağlantı yerlerinde bulunur. Antijen, antikor ile bağlandığında direkt olarak desmosomal fonksiyonu etkiler. Ancak yine de akantolizin kesin mekanizması bilinmemektedir. Patogenezi trombosit kaynaklı faktörler ve keratinositler tarafından sekrete edilen plazminogen aktivatörünün akantolizde rol oynadığı öne sürülmektedir. Pemfigus vulgaris'in ayrırcı tanısına diğer vezikülobüllöz hastalıkların yanısıra, erosiv liken planus ve RAS da girer. Pemfigus grubu hastalıklardan pemfigus vulgaris dışında oral mukozayı tutanlar pemfigus vegetans, paraneoplastik pemfigus ve ilaca bağlı pemfigus'tur. Çok nadiren pemfigus foliaceus'ta mukozayı tutar.

Büllöz pemfigoid'te oral mukoza tutulumu hastaların %11-50 sinde görülmektedir⁹. Pemfigus vulgaristen farklı olarak büllöz lezyonlar daha sık görülür ve bu büller birkaç gün içinde skatris oluşturmaksızın geriler. Bu nedenle histopatolojik tanı için erken dönem lezyonlardan biyopsi almak önemlidir. Rogers ve arkadaşları deskuamatif gingivitin bir varyantı olan lokalize oral pemfigoid'i tanımlamışlardır¹¹. Daha ziyade orta yaşlı kadınlarda görülen bu büllöz pemfigoid formu gingivada eritem, ödem, ülser ve erozyonlarla seyreder. Bu form skatrisyel pemfigoid'e dönüşebilmektedir. Tüm bu hastalıklarda subepidermal blister oluşumu gözlenir. Blisterin tavanı kopmuş olabilir. Subepitelyal alanda papillaların konfigürasyonu korunmuş olarak seçilir. Blister lümeninde eozinofil polimorflar ve fibrin ağı bulunur. Lezyon eskidikçe lümen içinde nötrofil polimorflar belirir. Intakt epitelde spongiotik zeminde eozinofil polimorflar (eozinofilik spongiotik) özellikle erken dönem lezyonlarında önemli bir bulgudur. Direkt ve indirekt immunfloresan inceleme de yol göstericidir. Direkt immunfloresan incelemede dermopidermal bileşke boyunca lineer IgG ve C3 birikimi vakaların %65-95 ve %100'ünde gözlenir. Oral lezyonlarda bu oran %89 civarındadır. IgA ve IgM birikimine ise %25 oranında rastlanır. Büllöz pemfigoid'de biri 230 kD (BPAg1), diğeri 180 kD (BPAg2) luk protein olan iki antijen mevcuttur. Bunlardan BPAg1 bazal keratinositlerde hemidesmosomların sitoplazmik yapışma yerlerinde, BPAg2 ise lamina lucidada bulunur. Oluşan antijen-antikor kompleksleri kompleman sistemini aktive ederek anafatoksin (C3a ve C4a) salınımına yol açar. Bunun sonucunda mast hücreleri degranüle olur ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını sağlar. Bazal keratinositlerde hasar, hemidesmosom harabiyeti ve proteolize bağlı lamina lucidada ayrışma meydana gelir.

Skatrisyel pemfigoid ise özellikle göz ve oral mukozayı etkileyen muköz membranların kronik edinsel büllöz hastalığıdır. Deri tutulumu vakaların yaklaşık üçte birinde görülür. Skatrisyel pemfigoid'in başlangıç lezyonları büldür. Zamanla bu büller yırtılarak erozyonlar ortaya çıkar. Rezidual skar oluşumu ağızda genellikle gözlenmez. Histopatolojik olarak başlangıç lezyonlarında subepitelyal blisterin görülmesi karakteristik bir bulgudur. Ne var ki, çoğunlukla hastalarda sadece erozyonlar olduğundan tanıtıcı bulgular görülemeyebilir. Bu nedenle tanıda en değerli yöntem direkt immunfloresandır. Direkt immunfloresan bulguları büllöz pemfigoid'le aynıdır. Vakaların %80'inde dermoepidermal bileşke boyunca lineer IgG

ve C3 birikimi gözlenir. Ancak indirekt immunfloresan yöntemi skatrisyel pemfigoid'de güvenilir bir yöntem değildir. Vakaların %26-36'sında dolanan antikorlar saptanabilir. Skatrisyel pemfigoid'deki antijen çoğunlukla büllöz pemfigoid'dekine benzer 180 kD'luk bir proteindir. Ayrıca 230 kD ve 100 kD'luk proteinlerden oluşan antijenlerde bazı vakalarda saptanmıştır. Bütün bu antijenler lamina lucidada yer alır.

Eritema multiforme hastalarının %40'ında oral mukoza tutulumu söz konusudur¹². Histopatolojik bulgular lezyon tiplerine göre değişiklikler gösterir. Erken dönem lezyonlarda bazal tabakada hidropik degenerasyon ve Civatte cisimcikleriyle karakterize interfaz değişiklikler mevcuttur. Büllü lezyonlarda ise subepitelyal blister oluşumu gözlenir. Subepitelyal alanda ödem sıkça rastlanan bir bulgudur. Yine subepitelyal alanda bazen eozinofil polimorfaların da eşlik ettiği mononükleer ağırlıklı iltihabi hücre infiltrasyonu izlenir. Eritema multiforme'nin ağır formları olarak kabul edilen **Stevens-Johnson sendrom'u ve toksik epidermal nekrolizis'de** blister tavanındaki epitelde tam kat nekroz gözlenir. Erode lezyonlarda ise bulgular nonspesifiktir. Direkt immunfloresan yöntemiyle subepitelyal alanın üst kısmında damar duvarlarında IgM ve C3 görülür. Bazen de dermoepidermal bileşke boyunca granüler C3, IgM ve fibrinogen birikimi saptanır.

Stromal eozinofili ile giden travmatik ülseratif granulom (TUGSE), hem klinik hemde histopatolojik açıdan erode vezikülobüllöz hastalıkların ayrırcı tanısında yer alır¹³. Mikroskopik incelemede yüzey ülser olup fibrinopürülan eksüda ile kaplıdır. Subepitelyal alanda proliferen damarların yanı sıra yoğun lenfoid infiltrasyon ve bol eozinofil izlenir. İnfiltrasyon içinde CD30 antikoruyla immunreaktivite gösteren büyük hücreler mevcuttur. Bu nedenle TUGSE bazı yazarlar tarafından oral mukozanın lenfomatoid papülozis'i olarak da kabul edilir.

Human herpes virus (HHV) ve Human papilloma virus (HPV) oral mukozada en sık hastalık oluşturan viruslerdir. HHV grubundan Herpes simpleks tip 1 (HSV-1), primer herpetik gingivostomatit, reküran oral herpes ve ekzema herpetikum'a yol açar. Yine HHV grubundan Varicella-Zoster virus, Sitomegalovirus, Epstein-Barr virus oral lezyonlara yol açan diğer viruslerdir. HPV ise skuamöz papillom, verruka vulgaris, kondiloma aküminata gibi benign epitelyal proliferasyonlardan sorumludur. Ayrıca oral karsinomla ilişkileride literatürde ortaya konmuştur. HPV (tip 13 ve 32) ilişkili bir diğer lezyon fokal epitelyal hiperplazi veya Heck hastalığıdır. Koilositik hücreler içeren akantotik epitel karakteristik bulgusudur. Epitelin üst kısımlarında yer alan keratinositlerde intrasellüler ödem ve berraklaşma görülür.

Primer herpetik gingivostomatit (Gingivostomatitis herpetica), HSV-1 infeksiyonu geçirenlerin %10'unda görülür. Nadiren yapılan histopatolojik incelemede erken dönemde epitelde intrasellüler ödeme bağlı balon degenerasyon izlenir. Zamanla intraepitelyal vezikül oluşur. Birçok viral infeksiyonda görülen çok çekirdekli epitelyal hücrelere rastlanır. Eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri (Lipschutz cisimcikleri) gözlenir.

Ekzema herpetikum ise çoğunlukla atopik dermatitli kişilerde baş-boyun bölgesinde yaygın veziküllerle karakterize HSV-1 infeksiyonudur. Bu hastalıkta %5-10 oranında görülen oral mukoza tutulumunda lezyonlar ağız içinde yaygın olarak bulunurlar. Bunlarında histopatolojisi primer herpetik gingivostomatit'e benzer.

Human immune deficiency virus (HIV) infeksiyonu ile ilişkili oral lezyonlar, kandidiazis, kriptokokkus, histoplazmozis ve aspergillus'un yol açtığı fungal infeksiyonlar, oral kılıklı lökoplaki, herpetik gingivostomatit, varicella-Zoster, sitomegalovirus, HPV (tip 7, 13, 32) gibi viral infeksiyonlar, molluskum kontagiozum, reküran aftöz ülserler, lineer gingival eritem,

nekrotizan ülseratif periodontitis, HSV tip 8'in yol açtığı Kaposi sarkomu ve non-Hodgkin lenfomalar şeklinde sıralanabilir¹⁴. Bunlar içinde kandidiazis, HIV enfeksiyonunun en sık rastlanan oral komplikasyonudur. AIDS'li hastaların %90'ında görülür. Bazen de daha önce asemptomatik olan hastalarda AIDS'in ilk bulgusu olarak ortaya çıkar. Uzun süreli antibiyotik kullananlar, kemoterapi, kortikosteroid tedavisi alanlar, diabet gibi eşlik eden bir hastalığı olanlar dışında, genç erişkinlerde oral kandidiazis görüldüğü taktirde HIV enfeksiyonu yönünde şüphe uyanmalıdır. Oral kandidiazis'de yapılan smearlerde PAS, potasyum hidroksid veya Gram boyalarıyla maya (yeast) ve miçelyumların gösterilmesiyle tanı konur. HIV ile infekte kişilerde bazen *Kandidia* epitelin alt kısımlarına doğru yayılır. Buna bağlı epitelde akantoz, parakeratoz, psödoepitelyomatöz hiperplazi görülür. Bu forma hiperplastik kandidiazis adı verilir. Epitel içinde PAS boyasıyla hifler izlenir.

Kriptokokkus, Histoplasmozis ve *Aspergillus* persiste eden ülserler veya nodüller şeklinde gözlenir. Biopsilerde özel boyalarla etkenin gösterilmesiyle veya mikrobiyolojik incelemelerle tanı konur. Mikroskopik incelemede granülomlar, abseleşme odakları, epitelde düzensiz proliferasyon sık rastlanan bulgudur. Özellikle abse odaklarının orta kısımlarında etkeni araştırmak gerekir.

HIV ile infekte kişilerin %40-60'ında görülen oral "hairy" lökoplaki ise Epstein-Barr virüsünün yol açtığı, çoğunlukla dilin yan taraflarında düzensiz sınırlı, beyaz, asemptomatik plaklarla seyreder. Histopatolojik olarak karakteristik bulgusu epitelde doğru uzanan kıvrıntılıdır. Parakeratoz, akantoz, balon degenerasyon ve keratinositlerde intranükleer inklüzyonlar da eşlik eden diğer bulgulardır.

Bakteriyel hastalıklardan **tüberküloz** ve **sfiliz**'e değinilecektir. Deride en sık rastlanan tüberküloz formu *lupus vulgaris*'tir. *Lupus vulgaris*'in yol açtığı oral lezyonlar çok nadir olmakla birlikte diğer tüberküloz formlarına oranla en sık rastlanandır. Bu lezyonlar primer olabileceği gibi perioral yerleşimli kutanöz *lupus vulgaris*'in yayılımıyla da meydana gelebilir. Histopatolojik olarak epiteloid histiosit ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşan, çevrelerinde lenfositlerin yer aldığı tüberküloid granülomlar görülür. Granülomların bazılarının ortasında kazeifikasyon nekrozu bulunur. Basiller *lupus vulgaris*'te çok az sayıda bulunduğundan EZN boyasıyla saptamak hemen daima imkansızdır. Bu nedenle PCR yöntemiyle mikobakteriyel DNA'nın saptanması tanı için daha güvenilir bir yöntemdir.

Treponema pallidum'un yol açtığı sfiliz hastalığının her 3 döneminde ve kongenital formunda oral mukoza tutulumu görülebilmektedir. Sfiliz hastalarının %5'inde görülen primer lezyon (primer şankr, sert şankr) histopatolojik olarak hiperplastik veya ülsere yüzey epiteli, subepitelyal alanda başlangıçta nötrofil polimorfların eşlik ettiği yoğun lenfositik, sonraları plazmositlerden zengin infiltrasyon ile karakterizedir. Endotel hücreleri şişkin görünümündedir. Subepitelyal alanda mukoid madde birikimi sık rastlanan bir bulgudur. Primer şankrdan 6-8 hafta sonra 2. dönem sfiliz başlar. Bu dönemde hastaların üçte birinde oral mukoza tutulur. Histopatolojik bulgular klinikteki lezyon tiplerine göre değişir. Plak tarzı lezyonlarda epitel hiperplastiktir. Subepitelyal alanın yüzeyel kısımlarında bant oluşturan infiltrasyon, diğer alanlarında ise perivasküler infiltrasyon görülür. İnfiltrasyonu oluşturan hücreler plazmosit, lenfosit ve histiositlerdir. Damar endotelinde şişkin görünüm ve ekstrasvaze eritrositlere sıkça rastlanır. Bazı lezyonlarda granülatöz yapılar veya çok çekirdekli dev hücreler görülür. Serolojik testlerin yanı sıra Warthin-Starry boyasıyla spiroketlerin gösterilmesi tanıyı koydurur. 4-8 yıl sonra mukokutanöz, kardiovasküler ve nörolojik bulgularla karakterize 3.

dönem sfiliz (tersiyer sfiliz) ortaya çıkar. Sert damak ve dil başta olmak üzere oral mukozada ortaları ülsere olan ağrısız nodüller (gom) gözlenir. Ayrıca dilde papillalarda atrofi, endarterit sonucu atrofik glossit ve buna bağlı gelişen lökoplaki saptanabilir. Sfiliz'in 3. döneminde gözlenen atrofik glossit prekanseröz lezyon olarak kabul edilir. Histopatolojik incelemede gomlar, ortalarında kazeifikasyon nekrozunun bulunduğu lenfosit, plazmosit, histiosit, epiteloid histiosit ve çok çekirdekli dev hücrelerden oluşur. Fibrozis hemen daima bu infiltrasyona eşlik eder. Endarterit görülebilir. Spiroketler bu lezyonlarda çok az miktarda varolduğundan saptanması zordur. *Treponema pallidum*'un 5. ayda placenta yoluyla anneden çocuğa geçmesiyle meydana gelen kongenital sfiliz'de ise daha ziyade dental defektler (Hutchinson'un kesici dişi, hipoplastik molar dişi) mevcuttur. Bazen nazal septum ve damakta perforasyon görülebilir. Bu alanlardaki histolojik bulgular non-spesifiktir.

Granülom oluşumuyla giden bir diğer hastalık da **keilitis granülatoma**'dır. Üst veya alt dudakta kronik, sert ödem şeklinde ortaya çıkan, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Tek başına görülebileceği gibi Melkersson-Rosenthal sendromu'nun bir komponenti de olabilir. Histopatolojik olarak keilitis granülatoma'nın karakteristik bulgusu ortalarında kazeifikasyon nekrozu bulunmayan sarkoidal granülomlardır¹⁵. Ancak her zaman bu granülomlar gözlenmez. Bu gibi durumlarda ödem, telenjektatik damarlar, perivasküler ve interstisyel lenfoplazmositik infiltrasyon yegane bulgudur. Bazen de granülomlar görülebilir. Küçük, iyi gelişmemiş, dağınık epiteloid histiosit kümeleri olarak izlenir. Ayırıcı tanı için sarkoidoz, Crohn hastalığı ve angionörotik ödem girer.

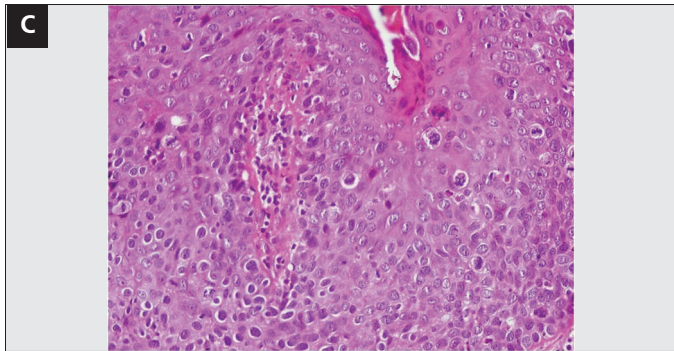
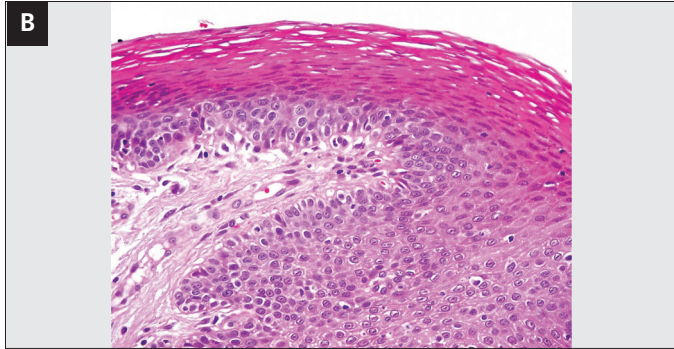
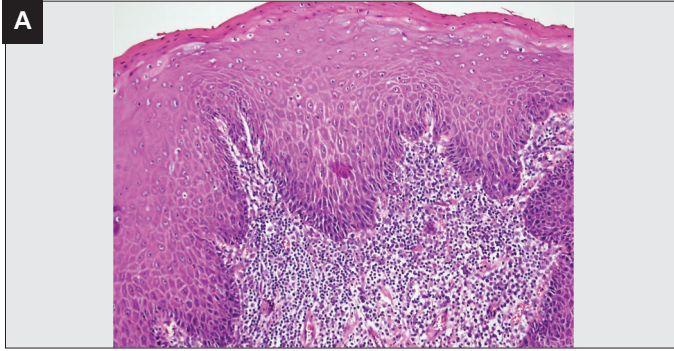
İlaçlara bağlı gelişen oral lezyonlar, tek başına oral mukozaya spesifik olabileceği gibi kutanöz ilaç reaksiyonlarının mukozal tutulumu şeklinde de gözlenebilir. En sık rastlanan ilaç reaksiyonları angionörotik ödem, kontakt stomatit, oral ülserasyonlar, gingival pigmentasyon, "hairy tongue" (kıllı dil), gingival hiperplazi, eritema multiforme, likenoid ilaç erüpsiyonudur. Bunların dışında yine ilaç kullanımına bağlı gelişen Pemfigus ve Lupus eritematozus benzeri stomatit de literatürde tanımlanmıştır.

Ağız boşluğunun proliferatif lezyonları arasında irritasyon fibromu (fibröz nodül), piyojenik granülom, periferik ossifiye fibrom ve periferik dev hücreli granülom (dev hücreli epulis) yer alır. **Irritasyon fibromu**, yüzeyi skuamöz epitelde döşeli nodüler veya polipoid büyüme gösteren fibröz dokudan oluşur. Histopatolojik ayırıcı tanısına mukozal nöromlar girer. Prolifere periferik sinirlerin bulunmasıyla mukozal nöromlardan ayrılır. Bazen ayırıcı için immunhistokimyasal inceleme gereklidir. Piyojenik granülom ise deride görülmeyle aynı mikroskopik bulgulara sahiptir. Ayırıcı tanısında piyojenik granülom benzeri Kaposi sarkomu yer alır. HHV-8 antikoruyla yapılacak immunhistokimyasal inceleme Kaposi sarkomu'nun ekartasyonunda yardımcıdır. Gingivanın reaktif bir lezyonu olan **periferik ossifiye fibrom**'da damar proliferasyonu, fibroblastların yanı sıra ossifikasyon odakları içerir. **Periferik dev hücreli granülom** ise klinik olarak piyojenik granüloma çok benzemekle birlikte histopatolojik olarak farklıdır. Damardan zengin, fibröz bir stroma içinde inflamatuvar hücrelerin yanı sıra çok sayıda çok çekirdekli yabancı cisim dev hücreleri içerir. Bazen yüzey epitelinde ülserasyon da görülebilir.

Lökoplaki terimi ise klinik bir terim olup oral mukozada yer alan beyaz plak tarzı lezyonlara verilen bir isimdir. Histopatolojik olarak lökoplaki tanısını desteklemek için oral liken planus, kandidiazis, lökoödem ve beyaz sünger nevüs'ün ekarte edilmesi gerekmektedir. Lökoplakinin görüntüsü, klinik olarak aynı bile olsa mikroskopik açıdan heterojenite gösterir¹⁶.

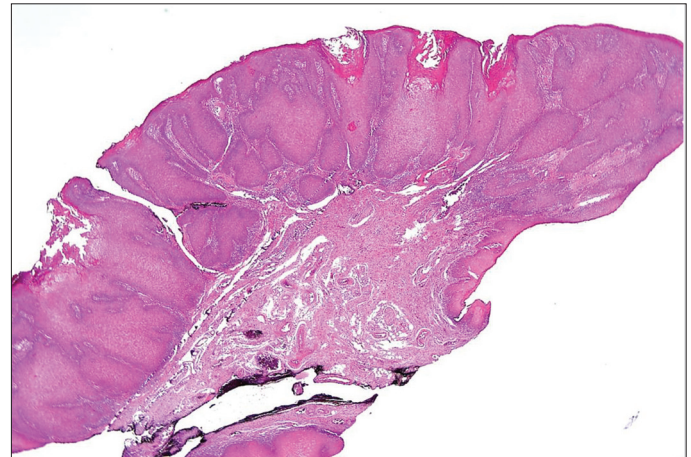


Resim 3. Lökoplaki ön tanısıyla biyopsi yapılan lezyonların çoğunluğunda displazi olmaksızın hiperkeratoz ve epitel proliferasyonu gözlenir (HEX40)



Resim 4. Displazinin eşlik ettiği lökoplaki: A: Epitelin alt 1/3'ünde sınırlı displazi (hafif displazi)(HEX200), B: Epitelin 2/3 alt kısmında sınırlı displazi (orta derecede displazi) (HEX200), C: Epitelde tam kat atipi, polarite kaybı, diskeratotik hücreler ve artmış mitotik figürler (ağır displazi) (HEX400)

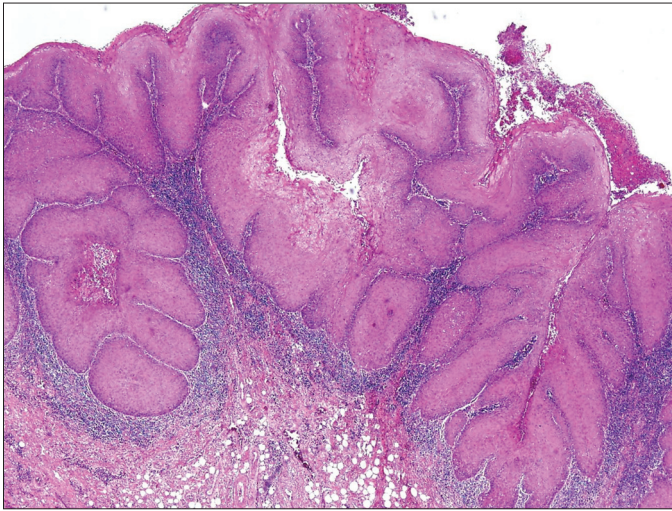
Biyopsilerin yaklaşık %80'inde hiperkeratoz ve epitel proliferasyonu dışında bulgu görülmez. Böyle durumlarda benign hiperkeratoz, keratinize hiperplastik lökoplaki, displazisiz lökoplaki gibi terimler kullanılır (**Resim 3**). Biyopsilerin %12'sinde ise epitelde değişen oranlarda displazi gözlenir (**Resim 4**). Keratinositlerde atipi, polarite kaybı, mitotik figürler, diskeratotik hücreler olarak özetlenebilecek displazi bulguları şayet epitelin 1/3 alt kısmında sınırlı ise hafif, 2/3 alt kısmında ise orta, tüm epitelde görülüyor ise ağır displaziden bahsedilir. Biyopsilerin %3'ünde görüldüğü bildirilen insitu karsinomlarda ise epitelde tam kat displazinin yanı sıra matürasyon kaybı mevcuttur. Lökoplaki ön tanısıyla biopsi yapılan vakaların %5'inde ilk mikroskopik incelemede skuamöz hücreli veya verrüköz karsinom tanısı konduğu bildirilmektedir. Lökoplaki ön tanısıyla alınan biyopsinin yeri mutlaka patoloğa bildirilmelidir, aksi takdirde oral mukozanın anatomik özelliklerine bağlı değişiklikler yanıltıcı olabilir. Örneğin; ağız içinde bukkal mukozada linea alba ve kemikler üzerindeki sert damak ve gingiva epitelin keratinize olduğu bölgelerdir. Bu alanlara denk düşen biyopsiler anatomik lokalizasyon bilinmediği takdirde hiperkeratoz olarak yorumlanabilir. Bunun dışında sert damakta granüler tabaka kalındır, yanak mukozasında epitel kalın, ağız tabanında incedir. Özellikle displazinin eşlik ettiği lökoplakilerde malign progresyon riski yüksek olanları belirlemek amacıyla bazı yazarlar tarafından immunhistokimyasal panel önerilmiştir. P53, p16 ve Ki-67'nin kombine kullanımı ile yüksek riskli lökoplakilerin tanınmasında pozitif prediktif değerinin %67 olduğu öne sürülmüştür¹⁷. Bunun dışında retinoblastom (Rb), siklin D-1, p63 antikorları da çeşitli çalışmalarda aynı amaçla kullanılmıştır^{18,19}. Ancak yine de rutinde immunhistokimyasal inceleme önerilmemektedir. Lökoplaki tipleri, lökoplaki simpleks, verrüköz lökoplaki, likenoid lökoplaki ve eroziv lökoplaki olarak özetlenebilir. Lökoplaki simpleks terimi hiperkeratoz ve epitel proliferasyonu ile giden, displazi içermeyen tipler için kullanılmaktadır¹⁶. Verrüköz lökoplaki ise verrüköz karsinomun öncüsü olarak kabul edilen bir tiptir. Epitelde yüzeye doğru papiller veya verrüköz proliferasyon karakteristik özelliğidir (**Resim 5**). Değişik oranlarda displazi de eşlik eder. Proliferatif verrüköz lökoplaki terimi ise klinikopatolojik bir antitedir. İleri yaşlı hastalarda multifokal lezyonlar şeklinde gözlenir. Mikroskopik incelemede epitelyal hiperplazi ile birlikte ciddi oranda displazi vardır. Bu hastaların %70'inde verrüköz veya skuamöz hücreli karsinom gelişimi bildirilmektedir¹⁶. Likenoid lökoplaki'de ise oral liken planus'u anımsatan alanlar gözlenir. Çoğunlukla likenoid doku reaksiyonu fokal alanlarda sınırlıdır. Ancak yine de bazı durumlarda



Resim 5. Verrüköz lökoplaki: Epitelde yüzeye doğru papiller proliferasyon oluşturan ekzofitik lezyon (HEX40)

Tablo 1. Skuamöz hücreli karsinomun diferansiyasyon derecesini belirlemede kullanılan Broder's sınıflaması

	Diferansiyasyon	Mikroskopi
Grade 1	İyi/orta diferansiyasyon	Keratinizasyon bol, nükleer anaplazi az, <%25 indifferansiyasyon hücre
Grade 2	Orta diferansiyasyon	Keratinizasyon %50, nükleer anaplazi mevcut, <%50 indifferansiyasyon hücre
Grade 3	Orta/az diferansiyasyon	Keratinizasyon < %25, nükleer anaplazi belirgin, <%75 indifferansiyasyon hücre
Grade 4	Az diferansiyasyon	Yoğun nükleer anaplazi, keratinizasyon az/yok, >%75 indifferansiyasyon hücre

**Resim 6. Verrüköz karsinom: Verrüköz lökoplaki'den farklı olarak çok katlı yassı epitelde belirgin displastik değişiklikler göstermeyen, ekzofitik proliferasyonun yanı sıra yağ dokusuna ulaşan endofitik büyüme paterni (HEx100)**

liken planus'tan ayırımı zordur. Bu durumlarda direkt immunfloresan inceleme yardımcı olur. Eroziv lökoplaki'de hiperkeratoz ve epitel proliferasyonunun yanı sıra erozyon alanları bulunur.

Eritroplaki terimi ise oral mukozada kırmızı renkli, kadifemsi lezyonlar için kullanılır. Bunların mikroskopisinde çoğunlukla ağır displastik değişiklikler, insitu hatta invaziv karsinom görülür. Epitel kalınlaşması nadir bir bulgudur. Kırmızı görünümü açıklayan subepitelial yoğun inflamasyon ve vasküler dilatasyon izlenir. Lökoplakiye oranla malign transformasyon riski daha yüksektir. Klinik olarak lökoplaki ve eritroplakinin bir arada gözlemlendiği lezyonlara "benekli lökoeritroplaki" denir. Bu bulgudan mutlaka patolog haberdar edilmelidir.

Skuamöz hücreli karsinom ve verrüköz karsinom, oral mukozanın en sık rastlanan malign tümörleridir. Klinikte karsinom şüphesiyle alınan insizyonel biyopsilerin ülsere alanları içermemesi, yeterli derinlikte olması büyük önem taşımaktadır. Aksi takdirde invazyon alanlarının seçilmesi imkansızdır. Özellikle verrüköz karsinomlarda sitolojik atipinin az olduğu göz önüne alınırsa yüzeysel biyopsilerde verrüköz lökoplaki ile verrüköz karsinom ayrılmaz. Çünkü verrüköz karsinomun yegane farkı endofitik büyüme paterninin varlığıdır ve bunun biyopsilerde gösterilmesidir (**Resim 6**). Bazal membranı 1-2 mm aşan skuamöz hücreli karsinoma mikrovaziv skuamöz hücreli karsinom denir. Patoloji raporlarında invaziv skuamöz hücreli karsinomların diferansiyasyon derecesi, grade'i, çapı, invazyon derinliği ve paterni belirtilmeli, lenfatik veya kan damar invazyonu, perinöral invazyon gösterip göstermedikleri bildirilmeli, cerrahi sınırlarla olan ilişkisi vurgulanmalıdır. Bunlar prognozu etkileyen parametrelerdir. Skuamöz hücreli karsinomların diferansiyasyon derecesini belirlemede Broder's sınıflaması kullanılmaktadır (**Tablo 1**). Skuamöz

Tablo 2. Verrüköz karsinom ile konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomun ayırıcı tanısı

	Verrüköz karsinom	Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom
Sitolojik atipi	Yok/çok az	Mevcut
Eşlik eden displazi	Hafif	Hafif/orta/ağır
Büyüme paterni	Ekspansif	Ekspansif/infiltratif
Mitoz	Nadir/yok	Mevcut
Endofitik büyüyen bülböz reteler	Tipik özellik	-

hücreli karsinomun sarkomatoid tipi de oral mukozada görülebilen ve agresif seyir gösteren nadir bir tiptir. Tedavi yaklaşımlarında farklılık gösteren verrüköz karsinomla konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomun ayırıcı tanısı **Tablo 2'**de görülmektedir.

Skuamöz hücreli karsinom ve verrüköz hücreli karsinom dışında kalan ağız boşluğunun diğer malign tümörleri %5 oranında görülür¹⁶. Bunların başında tükrük bezi kaynaklı tümörler ve mukozal melanom yer alır. Tükrük bezinin malign tümörleri arasında sık görülenler mucoepidermoid karsinom, duktal adenokarsinom, asinik hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom ve malign mikst tümördür. Mukozal melanom ise kutanöz melanomdan farklı olarak sıklıkla atipik melanositlerin oluşturduğu lentigenöz proliferasyon şeklinde gözlenir (mukozal lentigenöz melanom). Bu nedenle cerrahi sınırların çıplak göz ile saptanması sıkıntılıdır.

Odontojenik kist ve tümörlerin başında dentigeröz kist, odontojenik keratokist, periapikal kist, ameloblastom ve odontoma yer alır¹⁶. Dentigeröz kist, ince skuamöz epitelde döşelidir. Stromasında genellikle yoğun iltihabi hücre infiltrasyonu bulunur. Nadiren bu kistlerde ameloblastom veya skuamöz hücreli karsinom gelişimi bildirilmiştir. Odontojenik keratokistin ayırımı agresif seyir gösterme potansiyeline sahip olduğundan önem taşır. Kist duvarı yüzeyi keratinize veya parakeratin içeren ince skuamöz epitelde oluşur ve girintili çıkıntılıdır. Bazal tabaka hücreleri proliferedir. Yüksek nüks eğilimleri ve kemik destrüksiyonuna varabilen agresif seyirleri nedeniyle cerrahi olarak total eksize edilmeleri gereklidir. Ameloblastom, odontojenik epitelde kaynaklanan solid ve kistik alanlar içerebilen, lokal invazyonlar gösteren ve genelde iyi seyirli olduğu kabul edilen bir tümördür.

Sonuç olarak ağız boşluğunun hastalıklarında lezyonların karakteristik mikroskopik bulgularını yansıtacak doğru yerlerden, yüzeysel olmayan derin biyopsiler almak, patoloğa lezyonların anatomik lokalizasyonlarını ve klinik özelliklerini bildirmek büyük önem taşımaktadır. Bazı hastalıkların örtüşen histopatolojik özellikleri vardır. Bu durumlarda immunfloresan inceleme veya immunhistokimya gibi yardımcı yöntemler kullanılabilir. Oral mukozada gözlenen bazı lezyonların sistemik hastalıkların bir yansıması olabileceği de unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM: Contact and Irritant Stomatitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:314-9.
2. Nazarro P: Cutaneous manifestations of Behçet's Disease. *Int Symp on Behçet's Disease, Rome 1966*: pg 15-41.
3. Chun SI, Su WP, Lee S: Histopathologic study of cutaneous lesions in Behcet's syndrome. *J Dermatol* 1990;17:333-41.
4. Gao C: [Clinical pathological analysis of recurrent oral ulcer and Behcet's syndrome]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1990;25:82-5, 125.
5. Kose O, Stewart J, Waseem A, Lalli A, Fortune F: Expression of cytokeratins, adhesion and activation molecules in oral ulcers of Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:62-9.
6. Sharma A, Białyński-Birula R, Schwartz RA, Janniger CK: Lichen planus: an update and review. *Cutis* 2012;90:17-23.
7. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA: Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008;14:229-43.
8. Bystryn JC, Rudolph JL: Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
9. Zunt SL: Vesiculobullous disease of oral cavity. *Dermatol Clin* 1996;14:291-302.
10. Bean SF: Diagnosis and management of chronic oral mucosal bullous diseases. *Dermatol Clin* 1987;5:751-60.
11. Rogers RS 3rd, Sheridan PJ, Nightingale SH: Desquamative gingivitis: clinical, histopathologic, immunopathologic, and therapeutic observations. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:729-35.
12. Ayangco L, Rogers RS 3rd: Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:195-205.
13. Hirshberg A, Amariglio N, Akrish S, et al: Traumatic ulcerative granuloma with stromal eosinophilia: a reactive lesion of the oral mucosa. *Am J Clin Pathol* 2006;126:522-9.
14. Scully C, Laskaris G, Pindborg J, Porter SR, Reichart P: Oral manifestations of HIV infection and their management.II. Less common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:167-71.
15. Kaminagakura E, Jorge J Jr: Melkersson Rosenthal syndrome: a histopathologic mystery and dermatologic challenge. *J Cutan Pathol* 2011;38:241-5.
16. Regezi JA, Scrubba JJ, Jordan RCK: *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations*. 5'inci bsk. Philadelphia. Saunders Elsevier, 2008; 73-106.
17. Nasser W, Flechtenmacher C, Holzinger D, Hofele C, Bosch FX: Aberrant expression of p53, p16INK4a and Ki-67 as basic biomarker for malignant progression of oral leukoplakias. *J Oral Pathol Med* 2011;40:629-35.
18. Angiero F, Berenzi A, Benetti A, et al: Expression of p16, p53 and Ki-67 proteins in the progression of epithelial dysplasia of the oral cavity. *Anticancer Res* 2008;28:2535-9.
19. Soni S, Kaur J, Kumar A, et al: Alterations of rb pathway components are frequent events in patients with oral epithelial dysplasia and predict clinical outcome in patients with squamous cell carcinoma. *Oncology* 2005;68:314-25.

Hatırlama soruları

1. Aşağıdakilerden hangisi oral liken planus için yanlıştır?

- a. Çeşitli sebeplere bağlı likenoid doku reaksiyonu oral liken planus ile aynı histopatolojik özellikleri gösterebilir.
- b. Epitelde bazal tabakada gözlenen hidropik degenerasyon ve apoptotik hücreler fokal alanlarda sınırlı olabilir.
- c. Subepitelyal alanda bant tarzında iltihabi hücre infiltrasyonu en güvenilir bulgudur.
- d. Direkt immunfloresan incelemede subepitelyal fibrinogen birikimi oral liken planusun önemli bir bulgusudur.
- e. Subepitelyal fibrinogen birikimi oral liken planus için spesifik bir bulgudur.

Cevap: e

2. Aşağıdakilerden hangisi stromal eozinofili ile giden travmatik ülseratif granulom'un (TUGSE) özelliğidir?

- a. Yüzeyde ülserasyon, subepitelyal alanda yoğun lenfoid infiltrasyon, eozinofiller ve arada CD30(+) atipik büyük hücreler görülür.
- b. Klinikte hızlı büyüyen ülser nedeniyle karsinomla karışır
- c. Mukozanın lenfomatoid papülozis'i olduğuna dair görüş bildirenler vardır.
- d. Histopatolojik olarak lenfomalarla ayırıcı tanı içine girer.
- e. Hepsi

Cevap: e

3. Verrüköz karsinomu verrüköz lökoplaki'den (oral florid papillomatozis) ayıran en önemli özellik aşağıdakilerden hangisidir?

- a. Hücresel atipi
- b. Mitotik figürlerin sayısı
- c. Diskeratotik hücreler
- d. Endofitik büyüme paterni
- e. Keratinositlerde polarite kaybı

Cevap: d