

TC
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BATI KARADENİZ BÖLGESİNDE
ORAL MUKOZA LEZYONU OLAN HASTALARDA
KONTAKT DUYARLILIĞIN ARAŞTIRILMASI**

DR. DUYGU GENCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RAFET KOCA

ZONGULDAK
2014

TC
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BATI KARADENİZ BÖLGESİNDE
ORAL MUKOZA LEZYONU OLAN HASTALARDA
KONTAKT DUYARLILIĞIN ARAŞTIRILMASI**

DR. DUYGU GENCER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. RAFET KOCA

ZONGULDAK
2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi


Tez Başlığı : Batı Karadeniz Bölgesinde Oral Mukoza Lezyonu Olan Hastalarda Kontakt Duyarlılığının Araştırılması

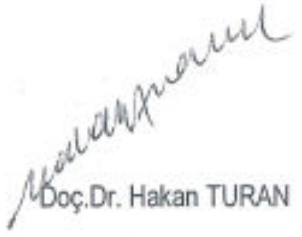
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Duygu GENCER

Tez Savunma Tarihi : 15/12/2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Rafet KOCA


Prof.Dr. Rafet KOCA
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Nilgin SOLAK TEKİN


Doç. Dr. Hakan TURAN

UYGUNDUR
15/12/2014

Prof. Dr. Taner BATRAKTARCIĞLI
Dekan
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemede emeği geçen ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım, Sayın Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN'e, Sayın Prof. Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Beril Gülüş DEMİREL'e,

Tezimin oluşumu ve yönlendirilmesinde büyük emeği olan ve her konuda desteğini gördüğüm tez hocam Dermatoloji anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Rafet KOCA'ya,

Tezimin istatistik aşamasında yardımlarını esirgemeyen Biyoistatistik anabilim dalı öğretim üyesi Sayın Firuzan KÖKTÜRK ve canım arkadaşım Çiğdem KEÇEOĞLU'na

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım başta sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Ayşegül ALPAY, Uzm. Dr. Serdar BOSTAN, Uzm. Dr. Sibel DUYSAK, Uzm. Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ, Uzm. Dr. Nuriye ÖZER KAYGISIZ, Uzm. Dr. Seda Sevinç KAYA olmak üzere arkadaşlarım Dr. Refref YÜKSEL ve Dr. Emine AKBULUT'a

Uzmanlık eğitimim boyunca gülyüz ve desteğini esirgemeyen başta sorumlu hemşirelerimiz Esin TEKİN ÜNLÜER ve Hakime Handan ÇAVDAR olmak üzere tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları çalışanlarına,

Yama testi uygulama aşamısında özverili çalışmasıyla yardımlarını esirgemeyen alerji hemşiremiz sevgili Ayşegül OKUMUŞ'a

Bugüne kadar yetişmemde maddi ve manevi büyük emeği olan anne babama ve ayrıca hayatımın her döneminde destek ve yardımlarını benden esirgemeyen fedakar anneme, gerek tezimin yazım aşamasında gerekse hayatta her konuda bana hep destek olan biricik eşim Dr. Adem GENCER ve canım oğlum Sinan GENCER'e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Duygu GENCER

ZONGULDAK, 2014

ÖZET

Duygu Gencer, Batı Karadeniz Bölgesinde Oral Mukoza Lezyonu Olan Hastalarda Kontakt Duyarlılığın Araştırılması. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2014

Bu prospektif araştırmada oral mukoza lezyonu olan 100 olgunun dental seri ile yapılan yama testi sonuçları değerlendirildi. Çalışmanın amacı farklı oral mukoza lezyonu olan olgularda, farklı duyarlandırııcılara karşı pozitif reaksiyonların sıklığını bulmak, cins, yaş farklılıklarını tespit etmek, yanak ısırmanın, sigara içmenin duyarlanma üzerine etkisini incelemek idi.

Kliniğimize Eylül 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında oral mukoza lezyonu nedeniyle başvuran , 30 maddelik dental seri ile yama testi uygulanan 67'si (%67) kadın, 33'ü (%33) erkek toplam 100 olgu değerlendirildi. Bu olguların 52'sinde rekürren aftöz stomatit (RAS) 28'inde liken planus (OLP) 14'ünde ağız yanması sendromu (AYS), 5'inde alerjik kontakt stomatit (AKS) ve 1'inde lökoplaki mevcuttu. Test sonuçları Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) kriterlerine göre değerlendirildi.

Yüz hastanın 46'sında (%46) bir veya daha fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. En sık duyarlandırııcının bakır sülfat (%18) olduğu, bunu altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat (%14), kobalt (II) klorid heksahidrat (%13), nikel sülfat heksahidrat (%12), cıva (%6), paladyum klorid (%5), potasyum dikromat (%4), metilhidrokinon (%3) ve 1,6-Heksandiyol diakrilatın (%2) takip ettiği görüldü. Metil metakrilat, trietilenglikol dimetakrilat, üretan dimetakrilat, etilenglikol dimetakrilat, 2,2-bis (4-2-Hidroksi-3-metakriloksipropoksi) – fenil propan (BIS - GMA), N,N-Dimetil-4-toluidin, 2-Hidroksi-4-metoksibenzofenon, 1,4-Butanedioldimetakrilat, 2,2-bis (4-Metakriloksi) fenil propan, Aliminyumklorid heksahidrat, çamporokinon, 2(2-Hidroksi-5-metil-fenil) benzotriazol (Tinuvin P), tetrahidrofurfuril metakrilat ile hiçbir olguda pozitif reaksiyon görülmedi. 2- Hidroksietilmetakrilat, öjenol,

kolofoni, N- Etil-4-toluensulfonamid, formaldehit, 4-tolildietanolamin, N,N dimetilaminoetil metakrilat ve kalay nadir alerjenler olarak saptandı.

En sık saptanan duyarlandırıcılar ile pozitif reaksiyon veren olgular çoğunlukla orta yaşlı bayanlardı. Sigara içenlerle içmeyenler arasında pozitif ya da negatif reaksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.716$). Benzer şekilde yanağını ısırانlarla ısırmayanlar arasında yama testi sonuçları bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.902$). Sonuçlarımız sigara ve yanak ısırmanın duyarlanmayı etkilemediği kanaatini doğurmuştur.

Araştırmamızdan çıkan verilere göre; oral mukoza lezyonlarının etyolojisinde kontakt duyarlanmanın varlığını tespit etmek için dental seri yama testi yapmak gerektiğini ve klinik korelasyon mevcut ise oral materyal değişimi önerilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda alerjiden kaçınılması tedavinin ilk basamağı olacaktır. Bu araştırma bölgemizde bakır, altın, kobalt, nikel cıvaya bağlı duyarlanma oranının yüksek ve genel olarak kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğunu göstermesine rağmen, olgu sayısının daha fazla olduğu, çok merkezli prospektif araştırmalar ülkemizde dental seri yama testinin gerekliliğini daha iyi ortaya koyacaktır.

Anahtar kelimeler: Oral mukoza lezyonları, Dental Seri yama testi

ABSTRACT

Duygu Gencer, Investigation of contact sensitization in patients with oral mucosa lesions in western blacksea region Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Dermatology Department, Thesis in Dermatology, Zonguldak, 2014

In this prospective study, patch test results of 100 patients with oral mucosa lesions, who were tested with Dental Screening Series were evaluated. The aim of the study was to determine the frequency of positive reactions to different sensitizers in patients with oral mucosa lesions, and to identify sex and age differences and searching affects of cheek biting and smoking on sensitization.

We evaluated a total of 100 patients (67 female and 33 male) who applied to our clinic between the period of September 2012 and March 2012 and who were tested with dental screening patch test which was consisting of 30 allergen. 52 of the patients had recurrent aphthous stomatitis, 28 of them had oral lichen planus, 14 of them had burning mouth syndrome, 5 of them had burning mouth syndrome, 1 of them had leukoplakia. Patch test results were assessed according to the International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). A total of 46 (%46) patients had one or more positive patch test reactions. The most common allergens were copper sulfate (%18) followed by gold (I) sodium thiosulfate dihydrate (%14), cobalt (II) chloride hexahydrate (%13), nickel sulfate hexahydrate (%12), mercury (%6), palladium chloride (%5), potassium dichromate (%4), methylhydroquinone (%3), 1,6 hexandiol diacrylate (%2). No positive reactions obtained to methyl methacrylate, triethyleneglycol dimethacrylate, urethane dimethacrylate, ethyleneglycol dimethacrylate, 2,2-bis(4-(2-Hydroxy-3-methacryloxypropoxy)phenyl)propane (BIS-GMA), N,N-Dimethyl-4-toluidine, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone, 1,4-Butanedioldimethacrylate, 2,2-bis(4-Methacryloxy)phenyl propane, aluminumchloride hexahydrate, camphoroquinone, 2(2-Hydroxy-5-methylphenyl)benzotriazol (tinuvin P) and tetrahydrofurfuryl methacrylate in any case. Frequency of contact allergy to 2-Hydroxyethylmethacrylate, eugenol, colophony, N-Ethyl-4-toluenesulfonamide, formaldehyde, 4-Tolyldiethanolamine, N,N-Dimethylaminoethyl methacrylate and tin were relatively low.

Positive reactions to common allergens were more common among women, especially those in middle aged group. There were no statistically significant difference between smokers and non smokers in terms of positive or negative reactions ($p=0.716$). Similarly there were no statistically significant difference between patients who bit their cheek and who didn't bite their cheek in terms of patch test results ($p=0.902$). Our results showed that; cheek biting and smoking don't affect the sensitization.

According to us for finding the etiology of oral mucosal lesions, dental screening patch test should be done to determine the contact sensitization, and if there is clinical correlation, oral material exchange should be recommended. Allergen avoidance will be the first step of treatment.

This investigation showed that the sensitization to copper, gold, cobalt, nickel and mercury is high. Sensitization is higher in women than men. Multicenter prospective studies which will have higher number of cases will show better the adequacy of dental screening patch test in our country.

Key Words: Oral mucosa lesions, Dental Screening patch test

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKS:	Alerjik Kontakt Stomatit.
AYS:	Ağız Yanması Sendromu.
BCG-PSN:	Bacillus Calmette - Guerin Polisakkarit Nükleik Asit.
DIF:	Direkt İmmün Floresan.
EBV:	Ebstain Barr Virüsü.
GABA:	Gama-Aminobutirik Asit.
HCV:	Hepatit C Virüsü.
HIV:	Human Immunodeficiency Virus.
HLA:	Human Leukocyte Antigen.
HPV:	Human Papilloma Virus.
HSP:	Isı Şok Proteinleri.
HSV:	Herpes Simpleks Virüs.
ICDRG:	Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu.
IFN:	İnterferon.
kDa:	Kilodalton.
MAGIC:	Mouth And Genital Ulcers With Inflamed Cartilage.
OFG:	Orofasyal Granülomatöz.
OLP:	Oral Liken Planus.
QST:	Quantative Sensory Test.
RANTES:	Regulated On Activation Normal T-Cell Expressed And Secreted.
ROAT:	Repeated Open Application Test.
SPSS:	Statistical Package For Social Sciences.
Th:	T Helper.
TIMP:	Tissue Inhibitor Of Metalloproteinase.
TRPV1:	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1.
VAS:	Vizüel Analog Skala.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Oral Mukoza Lezyonları	3
2.1.1. Rekürren aftöz stomatit.....	3
2.1.2. Oral liken planus	9
2.1.3. Ağız yanması sendromu.....	16
2.1.4. Allerjik kontakt stomatit	21
2.1.5. Oral lökoplaki.....	23
2.1.6. Orofasyal granümatöz.....	25
2.1.7. Keylit.....	28
2.2. Yama Testi	30
2.2.1. Yama testinin tanımı	30
2.2.2. Yama testinin tarihçesi.....	30
2.2.3. Yama testi endikasyonları.....	30
2.2.4. Yama testi rölatif kontraendikasyonları.....	31
2.2.5. Yama testinin tipleri ve uygulama yöntemleri.....	32
2.2.7. Hastanın hazırlanması ve testin uygulanması	35
2.2.8. Yama testinin değerlendirilmesi	35
2.2.9. Yama testinin yan etkileri	38
2.2.10. Test sonucunun klinik anlamlılığı	39

3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	65
7. KAYNAKLAR	66
8. EKLER.....	78
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	78
EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu	79
EK 3: Yama Testi Değerlendirme Formu	80

TABLO DİZİNİ

Sayfalar

Tablo 1: Yama testi serileri	33
Tablo 2: Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun yama testi değerlendirme ölçütü.....	38
Tablo 3: Dental Seri yama testinde bulunan maddeler ve konsantrasyonları	42
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri.....	45
Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen olguların alışkanlıklarının dağılımı	46
Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun mevcut hastalıklarının dağılımı.....	46
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık süreleri ve oral mukozaya temas eden materyallerinin bulunma sürelerinin dağılımı	47
Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen olguların oral mukozasına temas eden materyal çeşitlerinin dağılımı.....	48
Tablo 9: Olguların dolgu çeşitlerinin dağılımı.....	48
Tablo 10: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların cinsiyete göre dağılımı	49
Tablo 11: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların yaş gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 12: En sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı.....	50
Tablo 13: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda görülen alerjik ve iritan reaksiyonların dağılımı.....	51
Tablo 14: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı	51
Tablo 15: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda 2. en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı	52
Tablo 16: Oral mukozaya temas eden dental materyal ile alerjen ilişkisi.....	53
Tablo 17: Oral mukozaya temas eden materyallerin dağılımı	53
Tablo 18: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların alışkanlıklarına göre dağılımı	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oral mukoza ve dudaklar çok sayıda duyarlandırıcı ve iritan maddeye sürekli olarak maruz kalmaktadır (1). Dental materyallere karşı oluşan kontakt duyarlanma çoğu zaman anlaşılammaktadır. Klinik tablo çoğunlukla heterojendir (2). Hastalar oral mukozada yanma, ağrı, kuruluk gibi subjektif yakınmalarla başvurmalarının yanında; stomatit, likenoid reaksiyonlar, keylit, erozyon, ülser gibi daha objektif bulgularla da başvurabilmektedir (2). Bu bulgular hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürmektedir. Bu kronik değişiklikler çoğu zaman dental metaller, akrilatlar, kompozitler, katkı maddeleri ve diğer maddelerin uzun süre maruziyetinden kaynaklanır (1). Bu maruziyet gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonuna yol açar (1). Gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunda etken olan duyarlandırıcılar yama testi ile tespit edilebilir.

Josef Jadassohn yama testinin asıl öncüsü olarak kabul edilmektedir. 1895 yılında bazı maddelere intoleransı olan hastaların derilerine iyot ve cıva tuzlarını uygulayarak kontakt dermatit oluşturmuştur (3). Yirminci yüzyılın özellikle son on yılında yama testindeki alerjenlerin ve uygulama şeklinin standardizasyonu için ciddi çalışmalar yapılmıştır (3). Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) en sık reaksiyon veren alerjenleri, uygun test konsantrasyonlarını ve yama testi yöntemini standardize etmek için çalışmalar yapmıştır ve yapmaya devam etmektedir (3). Günümüzde kullanılan modern yama testi tekniği 19. yüzyılda ilk defa Jadassohn tarafından uygulanan yöntemin zamanla geliştirilmesi sonucu ortaya çıkmıştır. Birden fazla yama testi çeşidi olup bizim çalışmamızda dental (diş) seri yama testi kullanılmıştır.

Araştırmada prospektif olarak Eylül 2012 – Mart 2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü'nde ayaktan veya yatarak takip edilen toplam 100 oral mukoza lezyonu olan hastaya dental seri ile yama testi uygulandı ve sonuçlar Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu (ICDRG) kriterlerine göre değerlendirildi. Çalışmada farklı oral mukoza lezyonu olan olgularda, farklı duyarlandırıcılara karşı pozitif

reaksiyonların sıklığının bulunması, cins, yaş farklılıklarının tespit edilmesi, yanak ısırmanın, sigara içmenin duyarlanma üzerine etkisinin incelenmesi ve ayrıca farklı dental materyallerde, farklı duyarlandırııcılara karşı pozitif reaksiyonların sıklığının bulunması hedeflendi.

Ülkemizde oral mukoza lezyonları olan hastalara dental (diş) seri ile yama testi uygulanarak sonuçlarının değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Çalışmamızdan ortaya çıkan sonuçlar lezyonların etyolojisi hakkında bilgi vererek hastaların tedavi edilmesindeki temel faktör olan alerjenlerin ortadan kaldırılmasına (dental materyal değişimine) olanak sağlayacaktır. Ayrıca oluşabilecek yeni lezyonların önüne geçilmiş olacaktır. Araştırmamız Batı Karadeniz bölgesinde oral mukozada lezyon ile gelen hastalarda oral duyarlanma riski hakkında önemli sonuçlar verecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Oral Mukoza Lezyonları

2.1.1. Rekürren aftöz stomatit

(Sinonimleri: Rekürren oral aft, aftöz ülserler, basit veya kompleks aftozis)

Tanım

Rekürren aftöz stomatit (RAS), oral müköz membranların ağrılı tekrarlayan bir hastalığıdır. Birkaç saat içinde nekrotizan ülserasyonlara dönüşen küçük kırmızı ayrı veya gruplar halinde papüller olarak başlar. Genellikle hiperemik bir halkayla çevrili küçük, yuvarlak, sığ ve beyaz ülserasyonlardır (4). 5 mm den küçük ise minör, 5 mm den büyük ise majör, primer herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonuna benzer şekilde ise herpetiform aft adı verilir (5).

Epidemiyoloji

Araştırma yapılan öğrenci gruplarının %10 - 50'sini etkilediği bildirilen oldukça yaygın bir hastalıktır. Kadınlar erkeklerden daha fazla etkilenir. Hastalığın prevalansı ikinci dekatta pik yapar (5).

Etyoloji

Etyolojisi hala bilinmemektedir. Isı şok proteinlerinin (HSP) indüklediği immünolojik reaksiyonun rolü olabileceği ve aile hikayesi olan olguların en az %40'ında genetik predispozisyon olabileceği öne sürülmüştür (6). Travma lokal kolaylaştırıcı bir faktördür. Behçet hastalığı ve onun MAGIC (Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) varyantı, siklik nötropeni, periyodik ateş, aft, farenjit ve adenit (PFAPA) sendromu, sweet sendromu, gastrointestinal hastalıklarla birlikte olan ya da olmayan beslenme bozuklukları, immün yetmezlikler ve HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu sistemik faktörler arasındadır (6). Vitamin ve mineral (demir, folik asit, vitamin B12) eksiklikleri de etyolojide rol oynamaktadır (6). Bunun dışında ülseratif kolit, crohn hastalığı, gluten sensitif enteropati (çölyak)

gibi hastalıklarda da aft benzeri ülserasyonlar olmaktadır. Gluten sensitif enteropatide aft oluşma sebebi vitamin ve mineral eksikliğidir (6).

Patogenez

Rekürren aftöz stomatitte histopatolojik ve immünolojik çalışmalar yapılmış ve T hücre aracılı immün cevabın patogenezde rol oynadığına dair kuvvetli kanıtlar elde edilmiştir (7, 8). Aftöz ülserin gelişiminde üç evre tanımlanmıştır (8). Preülseratif evrede epitelde mononükleer (lenfositik) hücre infiltrasyonu, fokal vakuolizasyon ve bunu takiben suprabazal epitelin dejenerasyonu olur. Buna lamina propriada mononükleer, esas olarak lenfositik infiltrat eşlik eder (8). Ülseratif evre yaklaşırken dokulardaki infiltrasyon artar. Mononükleer hücre infiltrasyonu ve epitel dejenerasyonu ile ülser oluşumuna ilerleme olur. (8). İyileşme fazında epitelyum rejenere olur (8). Epitelin T lenfositlerce infiltrasyonu keratinosite bağlı henüz tanımlanmamış bir antijene yanıt gibi görünmektedir (8). Keratinosit ölümünün sitotoksik T lenfositten salgılanan TNF-alfa ile olduğu düşünülmektedir (9). TNF-alfa endotel hücre adezyonu ve nötrofil kemotaksisi ile inflamasyonu indükler (8). IL-2 gibi diğer sitokinler de RAS immünpatogenezinde rol oynayabilir (8). Streptokoklar patogenezde direkt patojen olarak ya da keratinosit antijenleri ile çapraz reaksiyona girip antijenik stimulus oluşturarak rol alırlar (10). Mikrobiyal 65 kDa (kilodalton) HSP ile insan 60 kDa HSP arasında yüksek derecede homoloji vardır. Endojen HSP'ye karşı otoimmün yanıtın da Behçet hastalığındaki patolojik değişikliklerden sorumlu olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (11).

Tanı ve Klinik

Basit aftöz ülserlerin üç kategorisi vardır. En sık rastlanan form olan minör aft; çapı 5 mm.den küçük, yuvarlak ovalimsi, yüzeysel ağırlı ülserler ile karakterizedir. Kremi beyaz bir psödomembranla kaplı olan lezyonlar eritemli bir halo ile çevrilidir. Ülserler tipik olarak yalnızca nonkeratinize oral mukozadadır ve en sık tutulan bölgeler; yanak ve dudak mukozası, ağız tabanı, dilin ventral yüzeyi, yumuşak damak ve orofarinkstir. Lezyonlar 1-2 hafta içinde skarsız iyileşir. Bazı hastalar genellikle lezyona sahip olsalar da, hastaların çoğu sık olmayan rekürrenslerden yakınırlar. Majör aft; tipik olarak çapı 1 cm'den büyük bazen çapları 3 cm'ye yaklaşan daha büyük ülserler ile karakterizedir. Genellikle daha derin olan lezyonlar 6 hafta

kadar sürebilir ve skarlar iyileşirler. Ağrılı olan ülserlere bazen ateş ve halsizlik eşlik edebilir. Herpetiform aftlara çok sık rastlanmaz. Primer HSV enfeksiyonuna benzeyen çok sayıda küçük ağrılı ülserlerden oluşur. Tipik olarak nonkeratinize mukozaya sınırlı olan lezyonlar çok sık tekrarlar. Bu özellikler primer HSV enfeksiyonundan ayırımını sağlar. Kompleks aftozisli hastalardaki aftlar daha çok sayıda olması dışında genellikle minör aftöz ülserlere benzer. Fakat majör ve / veya herpetiform aftlar da görülebilir (5).

Histopatoloji

Rekürren aftöz stomatitin mikroskopik görünümü nonspesifiktir. Tanı öykü ve dikkatli klinik muayene ile konulur. Müköz membran aftöz ülserinde ülserli alanı kaplayan fibrinopürülan membranla birlikte yüzeysel doku nekrozu görülür. Nekroz doku kalıntısı ve nötrofillerle kaplanmıştır (12). Epitelyum az sayıda nötrofil ve lenfositlerle kaplanmıştır (13). Baskın olarak nötrofillerden oluşan yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ülserin hemen altındadır. Komşu alanlarda da lenfosit infiltrasyonu bulunur (12). Minör tükürük bezlerinde kronik inflamasyon ve fokal periduktal, perialveolar fibrozis oluşur (12).

Tedavi

Genel önlemler ve takviyeler: Kan tablosundaki eksikliklerin düzeltilmesi kısmi yarar sağlayabilir. Yiyecek ve içecekler ağrıyı şiddetlendirebileceği için asitli, çiğnemesi zor, tuzlu baharatlı yiyeceklerden kaçınılmalı, asitli ve alkollü içeceklerden uzak durulmalıdır. Sodyum lauril sülfatın aft oluşumuna sebep olduğu düşünüldüğü için diş macununun sodyum lauril sülfatı içermemesi gerektiği üzerinde duranlar da vardır (14).

Yerel tedaviler

Antimikrobik ajanlar: Klorheksidinin su/su bazında 0.2'lik gargarası veya %1'lik jeli ülserlerin süresini ve sayısını azaltabilmektedir. Uzun süre kullanıldığında dişlerde renk bozukluğu yapar. Yerel tetrasiklinler hem süreyi hem de ağrıyı azaltabilmektedir. Stabilite problemi nedeni ile sabit bir tetrasiklin gargarası hazırlanamamaktadır. Bu nedenle 5 ml suyla 1 kapsül tetrasiklinin toz halindeki içeriği karıştırılarak gargara şeklinde kullanılır. Tetrasiklin gargaralar oral kandidiyazis riskini artırabilir ve boğazda yanma hissine yol açabilirler (14).

Yerel kortikosteroidler: Ağrıyı azaltıp iyileşmeyi hızlandırırlar (15). Ağız mukozasının sürekli hareketi ve salya akımı yerel uygulamada ilacın etkisini sınırlar. Bu etki fluosinonid ve klobetazol gibi güçlü florlu kortikosteroidlerin kullanımı ile giderilebilmektedir. Oral mukoza için hazırlanmış kortikosteroidlerin günde 5 kez kullanımı oldukça etkili ve güvenli bulunmuştur. (14).

Yerel analjezikler: Benzidamin hidroklorid gargarası ülserin iyileşmesi bakımından plasebodan farklı bulunmamıştır. Fakat kullanılmasının ağrıyı geçici olarak hafiflettiği görülmüştür. Bu tip ajanların etkisi 15-30 dakika gibi kısa süreli olmakta ve sık tekrarlanmaları gerekmektedir (14).

Diğer yerel ajanlar: Sodyum kromoglikat ve karbenoksolon sodyumun etkileri de kesin değildir. RAS tedavisinde azelastin, insan $\alpha 2$ interferon, siklosporin, deglisirizine edilmiş meyan kökü, 5 aminosalisilik asit, prostoglandin E2 jel gibi yerel immünmodülatör ajanların kısmen faydalı oldukları bildirilmiştir (14). Amleksans'ın da iyileşmeyi hızlandırıcı, ağrıyı, eritemi, lezyon büyüklüğünü azaltıcı etkili bir antiinflamatuvar ve antialerjik ajan olduğu gösterilmiştir (15).

Kimyasal koterizasyon: 97 hastanın yer aldığı randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada gümüş nitratın ağrının şiddetini azalttığı, yan etkilerinin olmadığı, ancak iyileşme süresini etkilemediği gözlemlenmiştir. Hidrojen peroksitin %0.5'lik solüsyonu ile yapılan koterizasyonun eski ve etkili yöntemlerden olduğundan söz edilmektedir (14).

Sukralfat: Bu madde suda erimeyen aliminyum hidroksit ve sakaroz sülfattan oluşur. Aslında peptik ülser tedavisinde kullanılan bir antiasittir. Üç ay boyunca 4x5 ml kullanılmasının aftlarda ve ağrılarda azalmaya yardımcı olduğu belirtilmiştir(14).

Sistemik tedaviler

Sistemik tedavi uzun süreli ve şiddetli seyreden, topikal tedaviler ile kontrol altına alınamayan, yaygın, ağrı şiddeti fazla olan olgularda uygulanmalıdır (15).

Kortikosteroidler: 40 mg/g prednizolon 2 günde bir 5 mg azaltılır, 5 mg dan sonra 1 mg'a kadar günde 1 mg azaltılarak kesilir. Pakfetrat ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 5mg/g prednizolon ile 0.5 mg kolşisin karşılaştırılmış ve her iki tedavi de etkili bulunmuştur. Ancak kolşisinin daha fazla yan etki olduğu gözlemlenmiştir (15). Femiano ve ark.nın yaptığı bir çalışmada bir grup hastaya günde 15 mg prednizolon her 15 günde bir 12.5 mg, 6.25 mg ve sonrasında da alterne tedavi olacak şekilde verilmiştir. Diğer hasta grubunda 10 mg montelukast (lökotrien antagonisti) verilmiştir. Her iki tedavi yönteminin de lezyon sayısını azalttığı, iyileşmeyi hızlandırdığı ve ağrıyı azaltıp hastayı rahatlattığı saptanmıştır (15).

Talidomid: İmmunosupresif ve sedatif bir ilaç olup ancak kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kullanılmalıdır. İlaç kesildikten sonraki birkaç hafta içinde nüks olabilmektedir. Talidomid immün yetmezliği olan ve olmayan hastalarda etkili bulunmuştur. En önemli yan etkisi teratojenitedir. Diğer yan etkileri sedasyon, periferik nöropati ve deri döküntüleridir. Mimura ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, dapson, pentoksifilin, kolşisin ve talidomid karşılaştırılmış ve talidomidin daha etkili olduğu saptanmıştır. (16)

Levamisol: Makrofaj ve nötrofillerin normal fagositik aktivitesini restore eder ve T hücre immünesini düzenler (15). Her hafta arka arkaya üç gün günde 150 mg levamisol, 15 mg steroidle kombine ya da yalnız başına kullanıldığında etkili olduğu bildirilmiştir (14).

Kolşisin: İnflamatuar hücrelerdeki mikrotübül proteinlerini depolimerize ederek kemotaksis, mobilizasyon, adezyon ve lizozomal degranülasyonu inhibe eder (16). İnatçı aftöz stomatit olgularında kolşisinin talidomidle kombinasyonu bazen yararlı olabilmektedir. En sık karşılaşılan yan etki diyare bulantı gibi gastrointestinal yan

etkiler ve alt ekstremitelerde parestezidir. Kolşisinin genç erkeklerde uzun süre kullanımını infertiliteye yol açabilmektedir. Ruah ve ark. uzun süreli kullanımda nöropati ve miyopatiye yol açabileceğini belirtmişlerdir (16).

Pentoksifilin: İmmünmodölatör ve antiinflamatuvar özellikleri vardır. TNF- α üretimini inhibe eder (16). Günde 3 kere 400 mg şeklinde kullnımında aft sayısında anlamlı bir azalma olabilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak %10'unda değişik derecelerde gastrointestinal bozukluk olabilmektedir. Bu nedenle ikinci basamak ya da yardımcı tedavi olarak verilmelidir (15).

Etanercept: Haftada 2 kere 25 mg subkutan uygulanan bir hastada 7 ay boyunca aftlarda belirgin gerileme olmuştur (14).

Adalimumab: 15 günde bir 40 mg subkutan adalimumab uygulanan bir hastada başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (14).

Dapson: Leprada ve diğer deri hastalıklarında kullanılan antienfektif sulfon preperatıdır. Çift-kör 12 aylık bir çalışmada günde 100 - 150 mg dapsonla oral ve genital aftlarda anlamlı bir düzelme gözleendiği bildirilmiştir. Bu tedavi sırasında aralıklı olarak askorbik asit kullanılması önerilmektedir (14).

Klofazimin: Dapson ile birlikte kullanılan bir lepra preperatıdır. RAS hastalarına 6 ay boyunca 100 mg/g verilmiş ve yeni lezyon çıkışını önlediği gözlemlenmiştir (15).

Çinko: Yara iyileşmesinde önemli bir kofaktördür. RAS'da 150 mg kullanılmış ve 50 mg dapson kullanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında her iki ajanın da aynı terapodik ve proflaktik etkilere sahip olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmada çinkonun daha hızlı etki ettiği ve etkisinin daha uzun sürdüğü saptanmıştır (15).

Potasyum penisilin G: Günde 200 mg (4x50 mg) dozunda 4 gün boyunca uygulanması ağrıyı azaltıp ülser boyutunu küçültmüştür (15).

Oral polio aşısı: Lezyon sıklığı, boyutu ve şiddetini azaltır (15).

2.1.2. Oral liken planus

Tanım

Atrofik, büllöz, eroziv, papüler, pigmente, plak benzeri ve retiküler olmak üzere 7 alt tipi vardır. En karakteristik tipi retiküler paterndir (5). Klinik olarak beyazımsı ağ benzeri lineer çizgiler ya da kısa ışınımsı uzantıları olan halkalar ile karakterizedir (5). Atrofik, eroziv ve büllöz lezyonlar hafif ağrıdan, şiddetli ağrıya varan klinik spektrumda bulunabilir (5).

Epidemiyoloji

Liken planus görülme sıklığı araştırılan topluma göre değişmekle birlikte %0.1 ile %4 arasında değişir. Sıklıkla orta yaşlı ve yaşlıların hastalığıdır. Oral liken planus (OLP) lezyonları tüm vakaların %80 – 90'ında görülür (17). OLP genellikle orta yaşlı beyaz ırktaki kadınları etkiler (18)

Etyoloji

Etyoloji tam olarak açıklanamamıştır (18). Çeşitli antijenlerin bazal keratinositleri uyarak değiştirdiği ve onları hücrel cevaba açık hale getirdiği düşünülmektedir (18). Bu antijenlerin neler olduğu henüz bilinmemektedir. Ekstresek ya da intrinsek olabilirler (18). Bazı olgularda dental restorasyonda kullanılan malzemeler, antimalaryaller, kardiyovasküler ajanlar, altın tuzları, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve hipoglisemik ajanlar gibi ilaçlar etyolojide sorumlu gösterilmiştir (18). Bu tip vakalarda lezyonun klinik ve mikroskopik özellikleri OLP'ye çok benzemesine rağmen bu vakalar tercihen oral likenoid reaksiyon olarak adlandırılırlar (18).

Birçok yayında OLP'nin viral enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (18). Herpes simpleks, Epstein Barr, sitomegalovirus, herpes virus 6 liken planusun oral bulguları ile ilişkili bulunmuştur (18). Ancak bu ajanların OLP ile ilgili olduğu mu yoksa lezyona süperempoze olduğu mu ile ilgili bazı şüpheler vardır (18). Son yapılan sistematik derlemeler OLP ile human papilloma virus (HPV) ilişkisini göstermiştir (18). OLP'deki ülseratif lezyonlar onu HPV enfeksiyonuna daha duyarlı hale getirir bunun yanında kronik steroid kullanımı HPV replikasyonunu artırır (18). Son yapılan metaanalizlerde HCV (hepatit C virüsü) ve

OLP arasındaki kuvvetli kanıt gösterilmiştir (18). Virüsler hepatositler gibi epidermal hücreleri de etkilerler. Devamlı mutasyona uğradıkları için immün sistemi devamlı uyararak otoimmün hastalıklara yatkınlık oluştururlar (18). Ayrıca kronik karaciğer hastalığı tedavisinde kullanılan IFN (interferon) gama da oral likenoid reaksiyona yol açmaktadır (18). HCV’li OLP olgularında human leukocyte antigen (HLA) class II alelinin ve HLA-DR6’nın daha sık olduğu görülmüştür (18). HIV ile ilişkilendirilmiş olan bazı olguların çoğunluğu antiretroviral terapiye bağlanmıştır (19).

İntrensek faktörlerden HSP OLP’de fazla salgılanır. HSP’nin otoantijen gibi davranarak etyolojide rol oynayabileceği öne sürülmüştür (18). Hastalığın kronik olması, erişkin bayanlarda görülmesi, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olması, lezyonda T lenfositin bulunması ve immünsupresif tedaviye yanıt vermesi otoimmün teoriyi desteklemektedir. (18). Depresyon, anksiyete ve stres de OLP etyolojisinde rol oynamaktadır (18, 20).

Hastalığın genetik temeli üzerinde de durulmaktadır (18). HLA-DR6 HCV’si olan OLP hastaları ile ilişkilendirilmiştir (18). OLP lezyonu olan 5 bireyin etkilendiği Çin ailesinde 3p14-3q13 kromozomundaki mutasyonun sorumlu faktör olabileceği öne sürülmüştür (18, 21).

Patogenez

Çeşitli hücre tipleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve kemokinler OLP patogenezinde rol oynamaktadır (18). T hücrelerini aktive eden, migrasyonunu sağlayan, keratinositleri öldüren hücreler antijen spesifik hücre aracılı immün cevabı oluşturur (22, 23). Matriks metalloproteinazları, kemokinler, mast hücreleri non spesifik immün cevabı oluşturur (22, 23). Dolaşan otoantikorlar, desmoglein 1 ve 3, Ig A ve Ig M’nin tanımlanması ile humoral immünitinin de rol alabileceği öne sürülmektedir (18, 24).

Oral liken planusta apoptoza uğrayan hücre keratinositlerdir (22). Bunun için hastalığın erken evrelerinde bilinmeyen bir antijen ekspresyon eder (22). Aktive olan hücre kemokinleri salgılayarak lenfositleri ve diğer immün hücreleri uyarır (18). Antijeni yakalayan langerhans hücresi (LH) antijeni işleyerek aktive eder. LH

bölgesel lenf nodlarına giderek antijeni T lenfositlerine tanıtır (18). Primer immün cevap oluşmuş olur (18). Böylece antijen langerhans hücresi tarafından tekrar tutulduğunda dolaşan T lenfositler onu tanırlar ve sekonder immün cevap indüklenmiş olur (18). OLP lezyonlarında epitelin bazal tabakasında çok sayıda langerhans hücresi vardır. MHC Class II ile antijeni T lenfositlerine tanıtan LH'nin patogeneizde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (18). CD4 T lenfositler B lenfositleri, makrofajları ve CD8 T lenfositleri aktive ederler (18). CD4 T lenfositler üç subgruba ayrılır: Th1, (T helper) Th2 ve Th17 (18). Th1, IFN gama, IL-2 ve TNF-alfa üreterek makrofajları ve sitotoksik T lenfositleri uyarır. Th2 IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sekrete ederek antikor yapımını uyarır. Th17 ise yeni keşfedilmiş bir lenfosit grubu olup IL-26, IL-22 ve IL-17 üretir (18). Son yapılan araştırmalarda OLP'li hastalarda Th1 ve Th17 hücreleri ve serum IL-17 seviyeleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (18). Özellikle atrofik - eroziv OLP, retiküler OLP ile karşılaştırıldığında Th17 ve sitokini IL-17'nin OLP patogenezinde önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir (18). CD8 lenfositler Class I MHC molekülleri ile sunulan hücreyi tanır ve sitotoksikite ile onun eliminasyonunu belirler.

OLP patogenezinde mast hücrelerinin de rol aldığı gösterilmiştir. Mast hücreleri bazal membranın rüptüre olduğu yerlerde oldukça fazladır (25). Bu da mast hücrelerinin bazal membran destruksiyonunda ve CD8 T lenfositlerin intraepitelyal bölgeye migrasyonunda rol oynayabileceğini göstermiştir (25). Son zamanlarda bağ dokunun daha derinlerinde de büyük oranda mast hücresi tanımlanmıştır. Bunların %60'ı IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13 ve IL-16, TNF-alfa, kimaz ve RANTES (regulated on activation normal T-cell expressed and secreted) salgırlar. IL-16 T lenfositlerin bağ dokusundan direkt migrasyonunu uyarır. TNF-alfa adezyon molekülünün sekresyonunu regüle eder ve T lenfositlerin ekstrasvasküler alana çıkışını sağlar (18). Bu lenfositler sırayla RANTES ve diğer medyatörleri salgırlar ve mastositlerin TNF-alfa salgılamasını stimule ederler. Böylece T lenfositler ve mastositler arasındaki siklik mekanizma ile OLP kronisitesi desteklenebilir (18). Kimazlar T lenfositlerden MMP-9 üretimini indüklerler, bu da mast hücresinin bazal membran hasarındaki indirekt etkisini gösterir (18).

Makrofajlar fonksiyonlarına göre M1 (proinflamatuvar) ve M2 (antiinflamatuvar) olmak üzere ikiye ayrılırlar (26). M1 makrofajlar; TNF alfa, IL-1b gibi ajanlar üretirler (18). Bu ajanlar keratinositlerden kemokin (RANTES) üretimini indükler ayrıca T lenfositlerden MMP-9 salgılanmasına sebep olur. (18, 27). T lenfositlerden salgılanan MMP-9 bazal membran ruptürüne sebep olur (27). MMP'leri ayrıca anjiyogenez, hücre migrasyonu ve growth faktör aktivitesini düzenler. Normal dokuda yara iyileşmesi ve tümör invazyonunda görev alır (28). Fonksiyonları metalloproteinazların doku inhibitörleri Tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) ile regüle edilir.

Çalışmalarda OLP'de MMP-2 ekspresyonunda ve dağılımında farklılık saptanmıştır (18). MMP-1 az olmasının yanında subepitelyal fibroblastlarca sınırlandırılmıştır (29). Çalışılan 10 örnekte MMP-2 de bu saptanmamıştır (29). MMP-2 ve MMP-3 epitelyal alanda, MMP-9 subepitelyal inflamatuvar infiltratta eksprese edilirler (30). Bu çalışmaları yapan yazarlara göre MMP-9 kollajen IV ruptürünü indüklüyor böylece bazal membran bozuluyor. MMP-2 ve MMP-7 seviyeleri OLP'de epitelyum ve konnektif dokuda normal oral mukozaya göre daha fazladır (31). Aynı şekilde MMP-2/TIMP-1 ve MMP-7/TIMP-1 oranları OLP'de kontrol grubuna göre fazladır (18). Bu sonuçlar artmış MMP'leri ve MMP ve TIMP arasındaki imbalansın patogeneizde rol oynadığını akla getirir (18). OLP'nin farklı formlarında (eroziv, non-eroziv) MMP ekspresyon seviyelerinde anlamlı ölçüde farklılık vardır (18). Özellikle MMP-1, MMP-2, MMP-3 ve MMP-4 eroziv lezyonlarla daha çok ilişkili gibi görünmektedir (32, 33).

Tanı ve Klinik

OLP'nin yedi alt tipi vardır. Atrofik, büllöz, eroziv, papüler, pigmente, plak benzeri ve retiküler (5). En sık rastlanan ve en karakteristik tipi retiküler paterndir (34, 35). 'Wickham striası' adı verilen beyazımsı ince iç içe geçmiş ağsı çizgilerden oluşur (34). Bu tip genellikle asemptomatiktir. En sık tutulan alan posterior bukkal mukozadır. Lezyonlar genellikle bilateral ve simetrik. Lezyonlar durağan değildir ve haftalar aylar içinde ilerler (34). Eroziv tipte santral irregüler ülserasyon herhangi bir fibrin plağı ya da psododembranla kaplı olabilir ya da olmayabilir. Lezyon çoğunlukla ağ görünümündeki ince radyal keratinize stria ile çevrilidir (34). Atrofik

tip diffüz kırmızı lezyonlar sergiler ve iki klinik formun kombinasyonuna benzer (34). Plak benzeri form lökoplaki gibi beyaz homojen irregülerdir. Esas olarak dil dorsumunu ve yanak mukozasını kapsar. Multifokal olabilir. Görünümü deriden kabarık ve kalın (özellikle sigara içenlerde) olabilir (34, 36). Papüler tip nadir görülür ve sonrasında diğer varyantlar oluşur. 0.5 mm.den 1 mm.ye kadar periferinde beyaz ince striaları olan küçük beyaz papüllerden oluşur (34). Büllöz form boyutu büyüyen ve ruptüre olan büllerden oluşur. Geride ağırlı ülser alan kalır (34).

Oral liken planus hastaları özefagus tutulumu ile ilgili semptomlar açısından sorgulanmalı ve özellikle genital lezyonlar olmak üzere diğer mukozal alanların tutulumu açısından da muayene edilmelidir. Mukozal vulvovajinal liken planus olgularının yaklaşık %70'inde OLP bulgusuna da rastlanmaktadır. Eroziv ve ülseratif OLP lezyonlarının diğer tip OLP lezyonlarından daha az sıklıkta deri lezyonlarıyla birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. Bu tip mukozal lezyonlar tedaviye daha dirençlidir. Uzun süren iyileşmeyen OLP olgularında malign dönüşüm bildirilmiştir. Ancak bu durumun psödoepitelyamatöz hiperplaziden ayırt edilmesi gerekir.

Bazı çalışmalarda OLP ile başta HCV enfeksiyonu olmak üzere kronik karaciğer hastalıkları arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir (37). Bazı yazarlar retiküler ve plak tiplerinin HCV enfeksiyonu olan hastalarda olmayanlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Bazı yazarlar da eroziv tiplerle ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. HCV pozitif OLP olgularında lezyonlar daha sıklıkla dil, dudak mukozası ve gingivada yerleşmektedir (5).

Histopatoloji

Liken planusun histopatolojik incelemesinde Klasik bazal tabakada likefaksiyon dejenerasyonu (hidropik dejenerasyon), T lenfositlerin band şeklinde yoğun inflamatuvar infiltratı, normal epitel maturasyonu, testere ağız görünümüne yol açan düzensiz akantoz, civatte cisimcikleri (kolloid cisimler) ve hiperkeratoz görülür (ortokeratoz ya da parakeratoz). Bazal tabaka hücrelerinde likefaksiyon dejenerasyonunun yokluğunda, heterojen hücre popülasyonundan oluşan infiltrat, atipik hücre morfolojisi, nükleer genişleme, yoğun mitotik aktivite, düz anatomik çıkıntılarının varlığında, civatte cisim yokluğunda ve anormal keratinizasyon varlığında displazi düşünülmelidir. Gingiva ve yanak mukozası biyopsisi gerekli

olabilir ve patolojik olarak çoğu zaman benzer özellikler gösterir. Ancak gingivada OLP'nin histopatolojik karakteristikleri nonspesifik gingivitis şeklinde değişmiş olabileceğinden ve tanıyı zorlaştıracığından gingiva biyopsisinden kaçınılmalıdır. Bu tip vakalarda DIF (direkt immün floresan) yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılmalıdır (34). Noneroziv lezyonel dokunun biyopsisi kesin sonuç verir, ancak eroziv alanlar da nonspesifik inflamatuvar değişiklikler gösterebilir (38). DIF diğer veziküloülseratif durumlardan ayırmada daha uygundur (38). Örnek perilezyonel dokudan alınmalıdır. Bazal membran zonunda IgA, IgG, IgM ya da C3 depoziti ve bazal membranda irregüler paternde fibrinojen olması liken planus lehinedir (34). OLP ve oral likenoid lezyonu ayırmak bir sorun olmaya devam etmektedir (39). Thornhill ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada OLP ve oral likenoid lezyonu tamamen histolojik olarak ayırmanın zor olduğu bildirilmiştir (40).

Tedavi

İyi bir ağız bakımı yapılmalıdır. Diş protezlerinin çıkartılması veya değiştirilmesi metallere yapılan yama testleri negatif olsa bile genellikle OLP lezyonlarında belirgin gerilemeye yol açar. Ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Diş protezlerinin çıkartılması veya değiştirilmesi kararının verilmesinde lezyonların süresi, şiddeti, yaygınlığı ve yama testi sonuçları önemlidir (14).

Oral liken planus tedavisinde ana ajan topikal kortikosteroidlerdir. İnflamasyonu ve immün yanıtı regüle ederler. Lezyonun şiddetine göre genellikle triamsinolon asetonid gibi orta potent ya da klobetazol gibi yüksek potentli kortikosteroidler kullanılır. Bu kortikosteroidlerin dezavantajı mukozada yeterince tutunamadıkları için oral mukozada yeterli süre kalamamalarıdır. Son zamanlarda kortikosteroidlerin oral mukozada tutunmasını arttıran yapışkan bazlı preparatlar geliştirilmiştir. Ancak çalışmalarda bu preparatların baz olmayan preparatlara üstünlüğü gösterilememiştir.

Oral liken planusun yaygın formlarında süperpotent kortikosteroidler, intralezyonel kortikosteroid, kortikosteroid ile ağız içi yıkama uygulanabilir (41). Gonzales - Moles ve ark. şiddetli eroziv oral liken planusta klobetazol %0.05 ile ağız içi yıkamanın etkili olduğunu belirtmişlerdir. 48 haftalık periyotta %93.3 tam iyileşme olmuş ve yalnızca 2 hasta tedaviye yanıt vermemiştir (42). Topikal kortikosteroidlerin yan etkisi uzun süreli kullanımda oral mukozal kandidiyazistir.

Sistemik steroidler dirençli olgularda özellikle eroziv ülseratif formda kısa süreli verilebilir (41). Sistemik steroidler 30-80 mg/g dozunda başlanır ve tedaviye 3-6 hafta süre ile devam edilir (14).

Oral liken planus tedavisinde diğer bir ajan kalsinörün inhibitörleridir. Kalsinörün IL-2 transkripsiyonunun aktivasyonunda rol alan bir protein fosfatazıdır. IL-2 ise T hücre yanıtını stimüle eder. Siklosporin, takrolimus ve pimekrolimus kalsinörün inhibitörleridir. Siklosporin çalkalama ya da yapışkan bazlarla topikal olarak uygulanabilir. Pahalı olması nedeniyle dirençli olgularda uygulanmalıdır. Sistemik emilim azdır. Geri dönüşlü dişeti hiperplazisi yapabilir (41). Yapılan çalışmalarda siklosporinin topikal kortikosteroidlere üstünlüğü gösterilememiştir (42). Takrolimus siklosporinden 10-100 kat daha potenttir ve perkütan absorpsiyonu daha fazladır. En sık görülen yan etki ağızda yanma hissidir. Uzun süreli kullanımda kanser riski nedeni ile kısa süreli periyotlarla kullanılması önerilmektedir (41). Rapamisin (sirolimus) dirençli oral liken planusu olan 7 hastada denenmiş ve 4 kişide tam remisyona 2 kişide kısmi remisyona sağlanmıştır (42). Sirolimusun hem immünsupresif hem de tümör inhibe edici özellikleri malign transformasyonu azaltması açısından önemlidir (42).

Topikal retinoidlerin oral liken planusunun 2. basamak tedavisinde yeri vardır. Piattelli ve ark. %1'lik isotretinoin kullandıkları eroziv retiküler ve plak tip oral liken planus lezyonlarında aynı etkiyi görmüşlerdir. Sistemik retinoid asitlerden biri olan etretinat özellikle eroziv lezyonlarda 75 mg/gün dozunda olguların üçte ikisinde belirgin iyileşme sağlamıştır (14).

Oral liken planusunun tedavisinde yeni çözümler aranırken aloe veranın da etkili olduğu gözlemlenmiştir, Yapılan çalışmalarda triamsinolon asetanid ile benzer iyileşme oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (42).

Topikal %2 hyaluronik jel de güvenli ve yararlı adjuvan ajan olarak tedavide kullanılmaktadır. Oral mukozada koruyucu tabaka oluşturur ve hidrasyonu artırarak iyileşmeyi hızlandırır (42).

Amleksanoks RAS hastalarında kullanılan topikal antiinflamatuvar ajandır. Bir çalışmada %5 amleksanoksun %0.043'lük deksametazon ile aynı etkiye sahip

olduğu saptanmıştır. Ancak etkinliğini saptamak için daha yüksek potensli kortikosteroidler ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (44).

Bacillus calmette - guerin polisakkarit nükleik asitin (BCG-PSN) 2 hafta boyunca gün aşırı 0.5 ml intralezyoner uygulanmasının, triamsinolon asetanid 10 mg haftada bir 2 hafta boyunca uygulanması ile aynı etkiye sahip olduğu grlmştir (44).

Curcuminoid zerdeçalın major komponentidir ve antiinflamatuvar etkisi uzun zamandır bilinmektedir. Curcuminoid'in OLP'de yararlı olduğu ancak karaciğer disfonksiyonu gibi yan etkilerinin de göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir (44).

Oral liken planus tedavisindeki non farmakolojik tedaviler arasında intraoral PUVA, fotodinamik tedavi ve lazer yer almaktadır. İnaoral PUVA tedavisinde ağız içi geometrisi komplike olduğu için dozimetri zor olabilir. Fotodinamik tedavi hiperproliferasyon ve inflamasyonu baskılayarak etki gösterir. 980 nm diode lazer, CO2 lazer, 904 nm atışlı infrared ışığı kullanarak atış yapan diode lazer, 380 nm excimer lazer gibi lazer tipleri protein denatürasyonu yolu ile hedef keratinositleri de içeren epitelin yüzeyel tabakasını destrukte eder. Lazer tedavinin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (41).

2.1.3. Ağız yanması sendromu

Tanım

Ağız yanması sendromu (AYS) klinik ve laboratuvar bulgular olmaksızın dilde veya ağzın diğer alanlarında yanma hissiyle karakterize bir sendromdur (45).

Epidemiyoloji

Ağız yanması sendromunun epidemiyolojisi ile ilgili çok fazla veri yoktur, esas olarak orta yaşlı ve yaşlı kadınları etkiler (46)

Etyoloji

Daha çok postmenopozal kadınlarda görüldüğü için hormonal olduğu düşünülmektedir (47). Hastaların %60'ı hormon replasman tedavisinden sonra

düzelmektedir (47). Santral ve periferik sinir sistemi disfonksiyonu da etyolojide rol oynamaktadır (47). Hastalarda ön dil lateralinden alınan biyopsilerde epitelyal sinir hücre sayısının kontrol grubuna göre azalmış olduğu gösterilmiştir (48). Ağrı modülasyonu ile ilgili bir proinflamatuvar sitokin olan interlökin 1 β 'nin genetik polimorfizminin de etyolojide rolü olduğu gösterilmiştir (47). Anksiyete ve depresyon da etyolojik faktörlerden biridir (47). AYS'li hastaların anksiyete ve tükrük bezi kortizol seviyeleri kontrol grubundan daha fazladır (49).

Patogenez

Kantitatif duyuusal testde (QST) dil epitelindeki ince çaplı sinir liflerinin kaybının gösterilmesi termal hipoesteziyi ve tat alma eşiğinin artmış olmasını açıklar (50). Bu hastalarda MRI ile nöropatik ağrıda olduğu gibi sıcak stimülasyonunda azalmış beyin aktivitesi olduğu gösterilmiştir (50). Primer AYS üç tip subklinik nöropatik ağrıyı kapsar (50). Birinci grup (%50-65) intraoral mukozada periferik ince lif nöropatisi ile karakterizedir. İkinci grup (%20-25) subklinik lingual, mandibular ya da trigeminal sistem patolojisi olan hastalardan oluşur. Üçüncü grup (%20-40) bazal gangliyonlardaki dopaminerjik nöronların hipofonksiyonu ile ilişkili santral ağrı konseptine uyar (50). Son zamanlarda olasılıkla bu sendromun periferik ve/veya santral sinir sistemini de kapsayan bir durumu yansıttığına dikkat çekilmiştir (51). Daha önceleri yapılan çalışmalar bu hastalarda somatosensoriyal (sıcak ağrı toleransı) ya da kemosensoriyal fonksiyonlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler olduğunu göstermiş ve argon lazer stimülasyonu ile algı ve ağrı eşiğinin arttığı bildirilmiştir (51). Tat alma duyusu hasarlanmış duyarlı bireylerde oral fantom ağrının indüklendiği öne sürülmektedir (51). Bozulmuş vazoaktivitenin belirtileri son zamanlarda gösterilmiştir (52).

Ağız yanması sendromu olan hastaların küçük bir kısmında yapılan çalışmada elektrik stimülasyonu ile oluşturulan göz kırpma refleksi incelenmiş ve kontrol grubuna göre refleks yanıtın erken komponentinin uyarım eşiğinin anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca 11 hastanın 4 ünde refleks yanıtın geç komponentinin anormal olduğu gözlenmiştir (53). Sonuçlar ağız yanması sendromunda non-nosiseptif ve duyuusal dokusal fonksiyonda değişiklik olduğunun göstermiştir. Bu da nöropatik etyoloji hipotezini destekler (51). Yapılan bir

çalışmada QST uygulanan 46 hastanın 35'inde (%76) duyu eşikleri anormaldir, bu da ince sinir lif disfonksiyonunu gösterir (53).

Tanı ve Klinik

Herhangi bir klinik bulgu olmadan ağız içinde yanma ile karakterizedir (47). Kardinal semptom ağrıdır ve genellikle spontan olarak başlar. Ancak bazı hastalar dental işlemlerden ya da diğer hastalıklardan sonra başladığını belirtirler (46). AYS 3 alt tipi vardır. Tip 1 genellikle diyabet, beslenme bozuklukları gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olan bu tipte sabah ağrısı yoktur. İlerleyen saatlerde yanma başlar ve akşam pik yapar (46). Tip 2'de ağrı gün içinde devam eder. Bu nedenle hastalar uykuya dalmakta güçlük çekerler. Bu hastalarda mood değişiklikleri, sosyalleşme isteğinde azalma ve yeme değişiklikleri görülür. Bu sorunlar uyku değişikliklerine bağlanmıştır (46). Tip 3'te hastaların gün içinde ağrısız periyodları vardır. Bu hastalarda genellikle anksiyete ve gıda katkılarına alerji görülür (46). AYS hastalarında tat duyusu değişiklikleri, kserostomi ve diğer patolojik hastalıklarla ilgili semptomlar görülebilir. Tükürük bezi disfonksiyonu ve/veya çiğneme ile ilgili hastalıklar bu semptomlara örnek olarak verilebilir (46). Bazı hastalar parafonksiyonel alışkanlıklar sergileyebilirler. Bunlar, yanak ısırma, brüksizm, diş gıcırdatma ve kenetleme ve son olarak dil çıkarma şeklindedir (46). Diğer görülebilecek belirtiler arasında dudak sıkıştırma, dudak yalama, dudak emme ve ağız solunumu olarak sayılabilir (46). AYS hastalarının çoğu oral protez kullanmaktadır. Bu grupta görülen yaygın bulgu dil hareket alanının azalması ve protezlerin yanlış yerleştirilmesidir (46). Bu bireylerde protez yerleştirme hataları ve fiziksel travma ya da parafonksiyonel hareketler arasındaki pozitif korelasyon öne sürülmüştür (46).

Tedavi

Tedavide ilk basamak yanan ağıza sebep olan acı, baharatlı gıdalar, alkol ve asitli içeceklerden uzak durmaktır (54).

Medikal tedaviler:

Alfa lipoik asit: Alfa lipoik asit antioksidandır ve hücre içi glutatyon seviyesini arttırarak sinir rejenerasyonu aktive eder. Vitamin C ve E gibi antioksidanların

rejenere edilmesini sağlar. Nörotropik büyüme hormonu üretimini stimüle eder ve ağır metallerle şelat oluşturur. Alfa lipoik asitin AYS'da etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir (54).

Kapsaisin: Kırmızı pul biberin aktif içeriğidir ve TRPV1 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1) agonistidir (54). TRPV1 non selektif katyon kanalıdır. Nosiseptörlerde (C liflerinde) eksprese olur ve nosiseptif yanıtta rol alır. Ağız yanması sendromunda TRPV1 upregülasyonu vardır. Uzun süreli kapsaisin maruziyeti periferel dokularda TRPV1 reseptörlerini boşaltarak nosiseptörlerin uzun süre desensitizasyonu ve ağızda yanma hissinin azalmasına yardımcı olur. Sistemik kapsaisinin etkili olduğu söylene de gastrik toleransı kötüdür. Topikal kullanımda ağız hareketleri ve tükürük salgısı nedeni ile ağız içinde kalma süresi kısa olduğu için sık tekrarlamak gerekir. Topikal kapsaisinin 7 günlük periyotlarla kullanımı ve arada tedavisiz dönemler olması önerilmektedir (54).

Klonozepam: Gama-aminobutirik asid (GABA) reseptör agonistidir (55). Klonozepamın santral sinir sistemindeki serotonerjik sistem üzerine güçlü etkisi vardır. Ayrıca ağrı inhibisyonunu artırır ve spontan santral nöronal hiperaktiviteyi baskılar. Topikal ya da sistemik olarak kullanılabilir. Hens ve ark.nın yaptığı bir çalışmada amisülpirid 50 mg/g 8 hafta, paroksetin 20 mg/g 8 hafta, sertralin 50 mg/g 8 hafta ve topikal klonozepam 1 mg 3x1 dozunda 14 gün uygulanmış ve en etkili tedavi topikal klonozepam olarak saptanmıştır (54).

Gabapentin: White ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 67 yaşında bir bayanda gabapentin 3x300 mg kullanımının vizüel analog skalada (VAS) %71 oranında yanma hissinin azalttığı saptanmıştır (54).

Diğer tedaviler:

Lidokain ve benzidamin hidroklorid çalkalama şeklinde kullanıldığında ağrıyı ve yanma hissinin azaltır. Analjezik etkisi kısa olduğu için etkili bir tedavi yöntemi değildir (55).

% 70'lik 0.5 ml aloa vera jelin yanan bölgeler uygulanmasının etkili olduğu gösterilmiştir (55).

Yapılan alışmalar amisülpirid, paroksetin ve sertralinin kısa süreli kullanımda ağız yanması sendromunda eşit oranda etkili ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir (55).

Nonfarmakolojik tedavilerden tükrük stimlasyon terapisi, düşük enerjili diode lazer terapisi, dil koruyucusu, psikoterapinin ve girişimsel tedavilerden lingual sinir bloğunun da tedavide yeri vardır (54).

2.1.4. Allerjik kontakt stomatit

(Sinonimleri: Oral mukozal sinamon (tarçın) reaksiyonu, likenoid amalgam reaksiyonu, kontakt likenoid reaksiyon)

Tanım

Alerjik kontakt stomatit (AKS), ağız mukozasının alerjen maddelerle temasına bağlı olarak hücrel immün cevapla ilişkili gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Epidemiyoloji

Alerjik kontakt stomatitin epidemiyolojisi ile ilgili çok fazla veri yoktur. Antijenik maddelerle temasa bağlı alerjik reaksiyonların sıklığı oral mukozada, derideki kadar yüksek değildir. Oral mukozada daha az görülme nedeni mukozayla ajanların daha kısa teması, daha hızlı çözünmesi ve absorpsiyonu, tükürüğün antijenleri sulandırıcı ve nötralize edici özellikleri gibi çok sayıda faktöre bağlı olabilir (5).

Etyoloji

Etyolojide tarçın, nane, mentol, sentetik vanilya gibi tatlandırıcılar, cıva, altın, nikel, paladyum, bakır, gümüş, kobalt, kromonyum, berilyum, kalay, çinko gibi dental metaller, akrilat bileşikleri, öjenol gibi dental yapıştırıcılar benzokain gibi topikal anestetikler, karanfil, limon ve portakal gibi esansiyel yağlar vardır (5).

Patogenez

Patogenezde gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak da tanımlanan Tip IV reaksiyon sorumludur. Bu reaksiyonda dendritik hücreler haptent yapısındaki alerjeni T lenfositlere sunarlar. Antijenin MHC II içerisinde CD4+ T hücrelerine, MHC I içerisinde CD 8+ T hücrelerine sunulması, T hücrelerinin antijeni tanıyabilmesi için gereklidir (primer sinyal). T hücrelerinin antijeni tanıyabilmesi için aynı zamanda langerhans hücresi üzerindeki adezyon moleküllerinin T hücreleri üzerindeki uygun ligandı ile etkileşimi de gereklidir (sekonder sinyal). Primer ve sekonder sinyal gerçekleşikten sonra T hücreleri genişler ve ilgili antijene karşı duyarlanmış T hücreleri oluşur. Kişi önceden duyarlandığı haptent ile ikinci kez temas ettiğinde, bu antijen önceden duyarlanmış T lenfositlerine sunulur. Bu şekilde antijeni tanıyarak

aktive olan bellek T hücreleri alerjik kontakt stomatit lezyonunu oluşturacak bir seri kemokin ve sitokin salgılamaya başlar (56).

Tanı ve Klinik

Kontakt stomatitin klinik özellikleri değişkendir. Bazen bukkal mukozada lokalize lezyon oluşturur, bazen de dilin lateral kenarlarında kabarık beyaz hiperkeratozik alanlar olarak görülür. Bukkal lezyonlar klinik olarak oral liken planusa veya morsikasyo bukkaruma benzerken; dil lezyonları oral kıllı lökoplaki veya karsinoma benzer. Erozyon, ülserasyon ve eritem de görülebilir. Gingiva tutulumu ise şişme ve eritem olarak belirti verir. Dental amalgamın neden olduğu kontakt stomatit ise esas olarak posterior bukkal mukoza ve dilin ventrolateral yüzeyi gibi amalgam restorasyonlarına bitişik bölgelerde görülür (57). Beyaz veya eritemli olan lezyonlara periferik ince çizgiler eşlik edebilir ve klinik olarak liken planusa benzeyebilir. Lezyonlarda ülserasyon veya erozyon da oluşabilir. Ağrı sık bir semptom olmamasına rağmen amalgam ve tarçın reaksiyonlarında görülebilir(5).

Histopatoloji

Biyopsi kontakt stomatiti diğer hastalıklardan ayırmak gerektiği zaman alınabilir (58). Histolojik olarak dental amalgam veya sinamon (tarçın) tatlandırıcısından kaynaklanan kontakt stomatit likenoid mukozit görünümüne neden olur. Kontakt stomatit histopatolojisinde spongiyoz görülürken, tarçın reaksiyonunda psoriaziform bir görünüm ön plandadır. Likenoid mukozitte epitelde hiperkeratoz, spinöz tabakada atrofi, lenfosit egzositozu ve bazen ülserasyon izlenir. Epitelin hemen altında bant tarzında kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Bazı alanlarda rete sırtlarında silinme gözlenir. Primer olarak lenfositlerden ve nadiren plazma hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrat sıklıkla lezyonlu alandaki küçük kan damarlarının çevresinde bulunur. Uzun süreli amalgam reaksiyonları sıklıkla liken planus ile karışır. Fakat liken planustan farklı olarak çok daha geniş bir likenoid inflamasyon bandıyla karakterizedir ve lenfositik infiltrat içinde iyice belirgin germinal merkez oluşumları görülür (5).

Tedavi

Tarçın tatlandırıcısına bağlı kontakt stomatit lezyonları suçlu ajan kesildikten sonra 1 hafta içinde kaybolur. Fakat tarçın içeren ürünlerin tekrar kullanılmasıyla hızla ortaya çıkar. Amalgama bağlı kontakt stomatitten şüphelenildiği zaman yama testi yapılmalıdır. Amalgam ve diğer dental materyaller yanı sıra organik ve inorganik cıva da test serisine dahil edilmelidir. Yama testinde pozitif saptanan alerjen dental materyalde bulunuyorsa kompozit altın veya metale kaynaklaştırılmış porselen gibi uygun alternatif dental materyaller ile değiştirilmelidir.(5). Şiddetli vakalarda topikal steroidler ve topikal steroidlerin yetersiz kaldığı durumlarda sistemik steroidler kullanılabilir.(56).

2.1.5. Oral lökoplaki

Tanım

Lökoplaki belirgin sınırlı homojen ya da non homojen beyaz plaklar ile karakterize ve premalign olabilen lezyondur (5).

Epidemiyoloji

En sık rastlanan premalign oral mukoza lezyonudur. Prevalansı %1 ile %5 arasında değişmektedir. Erkeklerde daha siktir. Genellikle 30 yaşımdan sonra başlar, 50 yaş üzerinde pik yapar (5). Yapılan bir prevelans çalışmasında Şili popülasyonunda %1.7 bulunmuş. İspanya'da yaşlı popülasyonda % 2.8, Danimarka'da %2.5, Finlandiya'da %3, Çin'de %2.6'dır. Bu oranlardan oldukça farklı olarak, Hindistan'da %11.7, İtalya'da %13 ve Tayvan'da %17.6 olarak saptanmıştır. Şili'de yapılan çalışmada prevalansının az olmasının nedeni sigara tüketiminin daha az olmasına bağlanmıştır. Prevalansı yüksek olan ülkelerde ise sigara tüketiminin daha fazla olduğu belirtilmiştir (59).

Etyoloji

Gerçek oral lökoplakilerde hiçbir etyolojik faktör tanımlanmış değilse de belirli risk faktörleri söz konusudur. Bunların başında tütün kullanımı gelmektedir. Yapılan

epidemiyolojik araştırmaların hemen hepsinde l koplakili hastaların %80'inden fazlasının sigara içtiği saptanmıştır. Ancak özellikle pipo içenlerde ve tütün çiğneme alışkanlığı olanlarda bu risk daha da yüksektir (56). Alkol kullanımı oral kandidiyazis ve bazı viral ajanlar ile şimik, termal veya mekanik travmalar diğer olası kolaylaştırıcı faktörler olarak sayılabilir. HPV premalign olguların %19'unda saptanmıştır. Ebstein barr virüs (EBV) enfeksiyonunun lökoplaki etyolojisinde rolünün olup olmadığı tartışmalıdır.

Patogenez

Patogenezden çeşitli uyanarlara yanıt olarak oluşan hiperkeratoz sorumlu tutulmaktadır. Pek çok çalışmada lökoplakide HPV varlığı gösterilmiş, ancak halen lökoplaki patogenezinde ve karsinoma dönüşmesinde rolü olduğu yönünde yeterli kanıt elde edilememiştir (60).

Tanı ve Klinik

Klinik olarak değişik büyüklüklerdeki oral beyaz plaklarla karakterize olup farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Homojen lökoplaki en sık görülen klinik form olup en fazla bukkal mukozada lokalize olmaktadır. Düşük premalign potansiyel göstermektedir. Nonhomojen l koplakiler, nodüler verrüköz, benekli manzara gösterebilmekte, erode veya eritemli alanlar içerebilmektedirler. Bunlarda yüksek malignite riski söz konusu olup displazi görülmektedir. Dilin ventrolateral kısmına, ağız tabanına ve yumuşak damağa daha fazla lokalize olmaktadır. Sublingual yerleşimli bu tip yüksek malignite potansiyelli lezyonlar kadınlarda daha fazla görülmektedir. Histopatolojik inceleme tanıda temeldir. Bu nedenle özellikle daha önce baş boyun kanseri geçirmiş veya lökoplaki tanısı ile beraber bu tip karsinom belirlenmiş bireylerde, nonhomojen klinik özellikler gösteren lökoplakide dil ve ağız tabanı lokalizasyonunda biyopsi alınmalıdır (56).

Histopatoloji

L koplakinin histopatolojik görünümü atrofiden hiperkeratozla birlikte olan ya da olmayan hiperplaziye kadar değişebilir. Hafiften şiddetliye varan epitelyal displazi görülebilir. Bazı vakalarda karsinoma in situ hatta skuamöz hücreli karsinomla karşılaşılabilir (61).

Tedavi

Displazi yok veya hafifse tedavi kararı lezyonun bulunduğu bölgeye göre değişir. Bukkal mukoza, dudak mukozası, sert damak gibi düşük risk bölgelerindeki lökoplaki periyodik klinik izlem gerektirir. Potansiyel karsinojenik alışkanlıklar da kesilmelidir. Orta dereceli ve ciddi displastik lezyonlar ise tam olarak çıkarılmalı ve devamlı izlenmelidir (5).

Lökoplakide uygulanabilecek tedavi metotları; cerrahi eksizyon, kriyocerrahi ve CO₂ lazer ile ablasyondur. Klinik olarak tam çıkartılan lezyonlarda bile %30 veya daha yüksek oranlarda rekürrens saptanmıştır. Yüksek rekürrens oranları nedeni ile topikal imikimod gibi ek tedavi ajanlarının kullanımına dair anektodal raporlar vardır (5).

Dimetil sulfoksit içinde %0.5 bleomisin, topikal ve sistemik A vitamini deriveleri, kalsipotriyol, methisoprinol de denenmiş ajanlar olup yan etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır (56).

2.1.6. Orofasyal granümatöz

(Sinonimleri: Keylitis granümatöza, granümatöz keylit)

Tanım

Dudaklarda büyüme ve yüzde yaygın şişme ile karakterize nadiren oral ülserasyon, gingiva büyümesinin eşlik ettiği kronik süreçtir (5).

Epidemiyoloji

Genç erişkinlerde, sıklıkla ikinci veya üçüncü dekatlarda görülür. Belirgin bir cinsiyet ayrımı yoktur (5).

Etyoloji

Bu hastalarda bazı çalışmalarda HLA A3, B7, DR2 alellerinde artış saptanmıştır. Ayrıca gıdalar, gıda katkıları ve diş macunları da kontakt duyarlılığa yol açarak bu

tabloyu oluşturabilmektedir (62). Literatürde dental materyallerle olan hastalık seyrek (63). Yapılan bir çalışma orofasyal granümatözün (OFG) altın ve cıvaya karşı kontakt alerji ile ilişkili olduğunu göstermiştir (63). Mikobakterium tüberkülozis, mikobakterium paratüberkülozis, saccharomyces cerevisiae ve spiroketlerin bazı tipleri etyolojide rol alabilir (62). Chron hastalığı ve sarkoidozda da görülebilir (5).

Patogenez

Orofasyal granümatözün histopatolojik özellikleri geç hipersensitivite reaksiyonunun bazı özelliklerini gösterse de bununla ilgili çalışmalar yeterli değildir (62). Patogeneze katılan çeşitli inflamatuvar / immünolojik medyatörleri ya da immünolojik mekanizmayı kritik olarak analiz edecek yeterli sayıda in vitro ya da in vivo çalışma yoktur (62). Bir grup araştırmacı periferel kanda ve lezyonda biriken T hücre reseptörlerini incelemiş, ancak anlamlı fark elde edememiştir. Birikimi tesadüfi olarak nitelendirmiş, herhangi bir antijenle ilişkilendirmemiştir (64). Bir çalışmada lenfositlerin klonal ekspansiyonu gösterilmiştir. Süperantijenik etki ile kronik antijen stimülasyonu klonal ekspansiyona sebep olduğu ve süperantijenik uyarının granümatöz inflamasyonu provoke eden sitokinlerin lenfositlerden sekresyonunun artışına yol açtığı öne sürülmüştür (62). İlginç şekilde bir başka grup OFG’de T hücrelerinin TCRV-beta genini sınırlı kullandığını ve lezyondaki T lenfositlerin öncelikle genlerinin Vbeta3 ailesini kullandığını açığa çıkartmıştır. Ancak normal oral mukozada 24 major TCRV-beta ailesinin tümü kullanılır (65). Periferel lenfositlerdeki IL-2’nin hafif yükselmesi OFG’de periferel lenfositlerin aktivasyonunu göstermektedir (62).

Son verilerde OFG’nin oral lezyonlarında IFN-gama ve IL-12 ekspresyonun anlamlı ölçüde arttığı bildirilmektedir. Bu da predominant olarak Th1 cevabını gösterir. (RANTES / MIP-1 alfa) kemokinlerinin seviyelerinin yükselmesi ve kemokin reseptörlerinin (CCR5, CXCR3) Th1 aracılı immün sistemle ilişkili olması OFG’li hastalardaki immün cevabın Th1 ile olduğu ile ilgili ileri kanıtlar sağlamaktadır (66).

Tanı ve Klinik

Orofasyal granülo-matoz'un klasik prezentasyonu ağrısız rekürren dudak şişmesidir. Ataklar ilerleyen dönemde persiste eder. Bu şişlik dudak hipertrofinine sebep olarak bir ya da iki dudağı etkileyebilir. Şişlik başlangıçta yumuşaktır, zamanla fibrozis geliştikçe sertleşir. Ancak klinik prezentasyon çok çeşitlilik gösterir ve tanı koymayı zorlaştırır (67). İntraoral tutulumda gingiva, oral mukoza ya da dili etkileyen hipertrofi, eritem ya da non-spesifik erozyonlar olabilir (67, 68). OFG'nin Chron, sarkoidoz ya da daha nadir olarak Wegener granülo-matozu gibi sistemik hastalığın oral tutulumu olup olmadığı tartışmalıdır. (69). Ek olarak tüberküloz, lepra, sistemik fungal enfeksiyonlar, yabancı cisim reaksiyonunu kapsayan çeşitli hastalıklar histopatolojide granülo-matoz inflamasyon gösterebilir (70). OFG tanısı histopatoloji ile konur. Granülo-matoz inflamasyonla karakterize lokal ya da sistemik hastalıklar dışlanmalıdır (67).

Histopatoloji

En belirgin histopatolojik özelliğı non-nekrotizan granülo-matoz inflamasyonun varlığıdır, bazı olgularda granülomlar seyrek olabilir (5). OFG ve Chron hastalığı benzer histolojik özelliklere sahiptirler. Ancak intralenfatik granülo-matoz formasyonunun varlığı ayırt ettirici bulgudur (71).

Tedavi

İlk olarak varsa dental enfeksiyonlar tedavi edilmeli. Hipersensitivite reaksiyonundan şüphe ediliyorsa muhtemel alerjiden uzaklaşılmalıdır (56). Tedavide intralezyoner kortikosteroidler kullanılır. Relaps potansiyeline bağı olarak tekrarlayan kortikosteroid enjeksiyonları gerekli olabilir. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, geniş spektrumlu antibiyotikler (eritromisin, penisilin), antihistaminikler, metronidazol, ketotifen, sulfasalasin, meselazin, klofazimin, hidrosiklorokin talidomid, tümör nekrozis faktör inhibitörleri ve sistemik kortikosteroidler sistemik olarak kullanılmış tedavilerdir (5, 56). Kortikosteroidlere dirençli şiddetli olgularda, kelioplasti operasyonları uygulanabilir ve post-op dönemde kortikosteroidlerle

kombine edildiğinde nüksler azaltılabilir. Kelioplastiden sonra tetrasiklin uygulamaları da yapılmıştır (56)

2.1.7. Keylit

Tanım

Angüler keylit, keylitis simpleks, aktinik keylit (akut solar keylit ve kronik aktinik keylit), glandüler keylit (keylitis glandularis simpleks, keylitis glandularis apostematosa), granülamatöz keylit, Melkersson-Rosenthal Sendromu, kontakt keylit, ilaçlara bağlı keylit, infeksiyöz keylit, eksfoliyatif keylit ve plazma hücreli keylit olmak üzere birden fazla keylit tipi bulunmaktadır. Burada çalışmamızın konusu olan kontakt keylitten bahsedilecektir. Kontakt keylit, kimyasal ajanlarla temas sonucu, bu ajanların iritan veya alerjik etkilerine bağlı olarak dudaklarda gelişen inflamatuvar bir reaksiyondur (72).

Etyoloji

Pekçok madde kontakt keylitten sorumlu tutulsa da, en sık neden dudak koruyucuları ve dudak merhemleridir. Dudak koruyucuları, yağ ve mumdan oluşan baz içinde lanolin, koruyucular, parfümler boya çözücüler ve boyaların karışımından oluşur. Boyalar bromofloresein deriveleri olan azo boyaları ve eozin içerirler. Eozindeki bir katkı maddesi geçtiğimiz yıllarda duyarlanmanın önemli bir nedeni olarak bildirilmiştir. Saf eozinin kullanılmaya başlanmasıyla dudak koruyucularının neden olduğu alerjide önemli bir azalma olmuştur.

Kontakt keylite neden olan diğer maddeler; azo boyaları, karmin, oleil alkol, lanolin, parfümler, azulen, propil gallat, susam yağı, stearate, şelatörler ve kolofonidir. Dudak koruyucuları içinde bulunan sinnamik aldehid gibi güneş koruyucuları, dudak merhemleri ve tedavi amaçlı diğer ajanlardaki lanolin ve fenil salisilat ve antibiyotikler, nane, tarçın, karanfil gibi esansiyel yağlar ve bakterisidal ajanlar kontakt keylite neden olabilir. Arıların topladığı reçine içindeki propolis maddesi diş macunlarında kullanılan iyi bilinen bir duyarlandırıcıdır. Diş hekimliğinde kullanılan civa ve ögenol stomatit oluşturmaksızın keylite neden olabilir. Köprülerde kullanılan epimin içeren materyallere karşı gelişen alerji keylit gelişiminde rol oynayabilir.

Trunçgiller, enginar ve mango nadiren alerjik keylit ve dudak kenarında alerjik dermatite neden olur. Turunçgillerin kabuğundaki yağ deri için irritandır. Ek olarak bazı tatlı portakallar zayıf fototoksik bir ajan içerirler ki; bu madde açık tenli kişilerde reaksiyona neden olur. Metal saç tokaları, metal kalemler, mavi kalemlerin üzerindeki kobalt boyası, tırnak cilaları, müzik enstrumanlarının tahta ve nikel ağızlıkları diğer kontakt keylit nedenleridir (72)

Tanı ve Klinik

Klinikte dudak koruyucu keyliti vermilyon sınırına sınırlıdır. Nadiren bu sınırı aştığı görülür. Ödem ve vezikülasyon gibi akut bir reaksiyon ya da hiperkeratoz skuamlanma gibi kronik bulgular saptanabilir. Vermilyon sınırında oral mukozaya oranla daha sık alerjik kontakt duyarlılık reaksiyonları gelişir. Kuruluk, fissürler, ödem, krutlanma ve angüler keylit ile karakterizedir. Sorumlu olan dudak koruyucu yeni kullanılmaya başlanmış veya yıllardır kullanılıyor olabilir. Uygulamadan birkaç saat veya bir gün sonra alevlenme olur. Bazı durumlarda güneş ışığına maruziyet olmazsa dudak koruyucusu iyi tolere edilebilir. Eğer akut ekzematöz değişiklikler açıkça görülüyorsa, kontakt keylitin tanısı zor değildir. Ancak değişiklikler irritasyon alanına sınırlı ise ve pullanma görülüyorsa eksfoliyatif keylitin değişik formları dışlanmalıdır (72)

Tedavi

Alerjik reaksiyondan şüphelenildiğinde sorumlu olduğu düşünülen maddelerin uygun dozlarıyla yama testi yapılmalıdır. Önemli olan sorumlu ajanın bulunması ve kullanımından kaçınılmasıdır (72) Tablo zayıf kortikosteroidli pomadlarla tedavi edilebilmektedir. Dudak vazelin içeren nemlendiriciler ile sık sık nemlendirilmelidir. İlaç içeren dudak nemlendiricileri kontakt alerji yapabildiğinden kaçınılmalıdır (56)

2.2. Yama Testi

2.2.1. Yama testinin tanımı

Yama (epikutan) testi alerjik kontakt dermatit tanısını doğrulayan ve kontakt duyarlanmaya neden olan alerjeni bulmamızı sağlayan bir yöntemdir (3). Organizmanın daha önce temas ederek duyarlandığı kontakt allerjen maddenin uygun konsantrasyonlarda deri üzerine uygulanarak tanının doğrulanması esasına dayanan provokasyon testidir (3, 73).

2.2.2. Yama testinin tarihçesi

Josef Jadassohn yama testinin asıl öncüsü olarak kabul edilmektedir. 1895 yılında bazı maddelere intoleransı olan hastaların derilerine iyot ve cıva tuzlarını uygulayarak kontakt dermatit oluşturmuştur (3). 1931'de Sulzberger & Wise tekniği resmen Amerika'ya getirerek dermatite neden olan alerjenin saptanması için tanısal yöntem olarak kullanımını tanımlamışlardır (5). Yirminci yüzyılın özellikle son on yılında yama testindeki alerjenlerin ve uygulama şeklinin standardizasyonu için ciddi çalışmalar yapılmıştır. ICDRG en sık reaksiyon veren alerjenleri, uygun test konsantrasyonlarını, yama testi yöntemini standardize etmek için çalışmalar yapmış ve yapmaya devam etmektedir. Günümüzde kullanılan modern yama testi tekniği 19. yüzyılda ilk defa Jadassohn tarafından uygulanan yöntemin zamanla geliştirilmesi ile ortaya çıkmıştır (3). Birden fazla yama testi çeşidi olup bizim çalışmamızda dental (diş) seri yama testi kullanılacaktır.

2.2.3. Yama testi endikasyonları

- Klinik olarak AKD düşünülen olgularda tanının doğrulanması
- Fotoallerjik kontakt dermatit
- Alerjik kontakt stomatit
- Üzerine AKD eklenmiş endojen dermatitlerde ve diğer dermatozlarda

- Topikal ilaçlara ve taşıyıcılarına bağlı kontakt duyarlanmada
- Bazı ilaç erüpsiyonları (sulfonamidler, prometazin, kliokinol, barbitüratlar, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, etilendiamin ile oluşan makülopapüler erüpsiyonlarda)
- Üç aydan daha uzun süren tedaviye yanıt vermeyen veya topikal tedavi esnasında şiddetlenen dermatozlarda
- Klinik olarak şüphe edilen allerjenlerin ortaya çıkarılması
- Klinik olarak şüphe edilmeyen ancak hastada var olan diğer allerjenlerin ortaya çıkarılması
- Hastanın günlük yaşamında kullanabileceği ve tolere edebileceği maddelerin saptanması
- Negatif bir test sonucu ile allerjik kontakt dermatit dışındaki bir tanının desteklenmesi
- Kontakt ürtikerin saptanmasında yardımcı tanı testi olarak (3, 74)

2.2.4. Yama testi rölatif kontraendikasyonları

- Gebelik (3, 75)
- Yeni doğan ve küçük çocukluk dönemi (74)
- Yaygın ya da sınırlı akut ekzema olması (mevcut ekzema deri reaktivitesinin eşiğini düşürerek nonspesifik iritan reaksiyonlara sebep olabilir) (74)
- Test yapılacak deri bölgesinin sağlam olmaması (75)
- Günlük 20 mg ve üzerinde sistemik prednisolon ve eşdeğerinin kullanımı, test bölgesine topikal kortikosteroid ya da kalsinörin inhibitörü uygulanmış olması (bu topikal ilaçlardan sonra en az 1 hafta ara verilmiş olmalıdır) (3, 75)
- İmmunsupresif ilaç kullanımı (3, 75)
- Makrolaktam antibiyotikler (topikal veya sistemik), kalsiyum kanal blokörleri, amilorid, pentoksifilin, pentamidin, klonidin, spiperon, N-asetilsistein ve flavonoidlerin kullanımı (reaksiyon oluşumunu baskıladığı bildirilmiştir) (3, 74)

- UV-B, UV-A ve solar radyasyon maruziyeti (yama testi uygulaması yapılacak alanın en az 1 hafta solar radyasyondan korunması önerilmektedir. Özellikle aşırı bronzlaşmış kişilerde test cevabı baskılanacağı için en az 4 hafta aradan sonra yama testi uygulanmalıdır) (3, 75)
- Premenstruasyon, menstruasyon (76)
- Hodgkin hastalığı, mikozis fungoides ve diğer malignitelerde, sarkoidoz, lepra gibi durumlarda (T-lenfosit fonksiyonu ve kontakt duyarlanma kapasitesi bozulur) (74)

2.2.5. Yama testinin tipleri ve uygulama yöntemleri

1. Kapalı yama testi
 - a. Kontakt allerjenlerle
 - b. Fotokontakt alerjenlerle
2. Açık yama testi
 - a. Tek uygulamalı
 - b. Yinelenen açık uygulama testi (ROAT: Repeated open application test)
3. Mukozal yama testi
4. İntrafokal yama testi (74)

2.2.6. Yama testi uygulamasında kullanılan gereçler

Yama testi serileri

En sık rastlanılan alerjenler bir araya getirilerek standart yama testi serileri oluşturulmuştur. Yama testi serileri

Tablo 1’de gösterilmektedir. Bu seriler ülkelere ve coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterebilir. Düzenli olarak yapılan uluslararası kontakt dermatit grup toplantılarında standart serilere yeni alerjenler katılmakta ve pozitif reaksiyon sıklığı %1’in altında bulunan alerjenler seriden çıkarılmaktadır (3). Bizim çalışmamızda dental (diş) seri yama testi kullanılacaktır.

Tablo 1: Yama testi serileri

1- Avrupa Standart Seri
2- Uluslararası Kapsamlı Bazal Seri
3- Fırıncılık Serisi
4- Kortikosteroid Serisi
5- Kozmetik Serisi
6- İlaçlara Bağlı Kutanöz Yan Etki Serisi
7- Dental Seri
8- Dental Materyal Hasta Serisi
9- Dental Materyal Personel Serisi
10- Epoksi Serisi
11- Avrupa Fotoyama Bazal Seri
12- Avrupa Fotoyama Genişletilmiş Seri
13- Fregrans Serisi
14- Kuaför Serisi
15- Uluslararası Standart Seri
16- İzosiyanat Serisi
17- Bacak Ülseri Serisi
18- İlaç Serisi
19- Metal Serisi
20- (Met)akrilat Serisi (Yapıştırıcılar, Dental & Diğer)
21- (Met)akrilat Serisi (Yapay Tırnak)
22- (Met)akrilat Serisi (Baskı)
23- Yağ & Soğutma Sıvıları Serisi
24- Fotoğraf Kimyasalları Serisi
25- Bitki Serisi
26- Plastik & Yapıştırıcı Serisi
27- Kauçuk Serisi
28- Ayakkabı Serisi
29- Güneşkoruyucu Serisi
30- Tekstil Renkleri & Cila Serisi
31- Çeşitli Haptenler
32- Tamamlayıcı Haptenler

Flasterler ve chamberlar

Alerjenler chamber denilen alüminyum veya plastik çanakların içine ya da kurutma kâğıtlarının üzerine yerleştirilerek uygulanmaktadır. Uygulamanın kolay olması ve zaman kazandırması nedeni ile alüminyum ve plastik çanaklar daha çok tercih edilmektedir (3).

Uygulamaya hazır alerjenler deriye akrilat benzeri şerit bantlarla sabitlenmelidir. Kolofoni içeren şerit bantlar AKD oluşturma riski yüksek olduğu için tercih edilmemelidir (3).

Test maddelerinin konsantrasyonu ve taşıyıcı ajanın özellikleri

Uygulanan alerjenin konsantrasyon oranı arttıkça irritasyon özelliği de artacaktır. Yama testi serilerinde alerjenlerin konsantrasyonları irritasyon oluşturmayacak şekilde hazırlanmış olsa da, kromat ve formaldehitin test konsantrasyonları irritasyon eşiğine çok yakındır. Bu nedenle bu alerjenlerle yapılan testlerde daha dikkatli olunmalıdır (3).

Ticari olarak hazırlanan yama testi serilerinin kimyasal özellikleri tanımlanmıştır. Bu serilerin saf oldukları kabul edilmektedir. Özel şırıngalar içindeki her alerjenin bir taşıyıcısı mevcuttur. Saf vazelin (petrolatum) iyi bir oklüzyon sağlaması, alerjenleri stabil tutması ve ucuz olmasından dolayı sık kullanılan bir taşıyıcıdır. Bununla birlikte vazelinin alerjeni içinde tutabileceği, iritan olabileceği ve alerjik reaksiyon riskini arttırabileceği akılda tutulmalıdır. Sıvı taşıyıcı olarak en sık su kullanılır. Aseton, etanol ve metil etil keton sıvı taşıyıcı olarak kullanılabilen diğer çözücülerdir. Vazelin içerisindeki alerjenler çanaklara doğrudan yerleştirilirken, sıvı alerjenler kurutma kağıdına emdirilerek uygulanır (3).

Test maddelerinin saklanması

Kutuya sıra ile yerleştirilen alerjenler, konsantrasyonlarında değişiklik olmaması ve sedim oluşmaması için yatay olarak yerleştirilmelidirler. Alerjenler buzdolabında karanlık bir ortamda saklanmalı ve sıvı taşıyıcılar içerisinde olanlar ışık geçirmeyen şişelerde korunmalıdır (3).

2.2.7. Hastanın hazırlanması ve testin uygulanması

Yama testi uygulanacak hastadan iyi bir anamnez alınmalıdır. Kişiyne ne iş yaptığı, iş sırasında maruz kalınan maddeler, hobiler ve alışkanlıklar sorgulanmalıdır. Günlük alışkanlıklar, kişisel ürünler ve kullanım şekilleri sorgulanmalıdır (3). Dental seri uygulanacak hastalarda da soğuk, sıcak, asit, alkali maddeler, acı baharatlı yiyeceklerin teması, sigara ve alkol kullanımı, sakız çiğneme alışkanlığı, ağız bakımı ve dental materyaller sorgulanmalıdır (39).

Yama testi kılsız deri yüzeyine uygulanmalıdır. En çok tercih edilen bölge gövdenin sırt kısmıdır (75). Az sayıda alerjenin test edildiği veya tekrar test edilecek alerjenlerde kolun lateral yüzeyi de tercih edilebilir. Test öncesi kıllı derinin tercihen bir tıraş makinesi ile temizlenmesi alerjenin deri ile temasını ve bantların daha kolay yapışmasını sağlar. İritasyon oluşabileceğinden, tıraş bıçağı ile yapılan epilasyonlarda testin 1-2 gün sonra yapılması gerekir. Şırınga içerisinde ki alerjenler çanaklara doğrudan yaklaşık 5 mm uzunluğunda olacak şekilde yerleştirilirken, sıvı alerjenler dijital pipet yardımı ile veya 1-2 damla olacak şekilde hazne içindeki kurutma kâğıdına emdirilerek uygulanır. (Finn chamber için uygulanan miktar 15 µl'dir). Taşıyıcı hızla buharlaşabileceğinden sıvı alerjenlerin en son yerleştirilmesine dikkat edilmelidir (3).

Testin uygulanacağı alan temizlenmelidir. Özellikle yağlı görünümlü deri etanol veya diğer hafif derecedeki çözücüler ile temizlenir ve ıslak deri kurumaya bırakılır. Daha sonra hazırlanan alerjen şeritleri sırt bölgesine hava boşlukları kalmayacak şekilde aşağıdan yukarıya doğru alerjik olmayan bantlarla yapıştırılır. Hastalar banyo yapmamaları, aşırı terlemeye neden olacak aktivitelerden uzak durmaları, test uygulanan alanı kaşımamaları ve testin yanlış değerlendirilmesine neden olacak ilaçları kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır (3).

2.2.8. Yama testinin değerlendirilmesi

Yama testinde ilk değerlendirme 2. günde yapılır ve sonuçlar ICDRG'nin önerdiği yama testi değerlendirme sistemine göre skorlanır (

Tablo 2) (75).

Bazen araştırma amacına göre daha detaylı skalalar da kullanılabilir. Daha az subjektif bir skorlama sistemi için çalışmalar yapılmaktadır (örneğin eritem sensörü kullanılarak yapılan skorlama gibi). Ancak henüz daha pratik bir çözüm bulunamamıştır (75). Bantlar açıldıktan 15-30 dakika sonra ilk değerlendirme yapılır(3). Bu bekleme dönemi mekanik irritasyonun gerilemesini sağlar. İlk okumadan 2-5 gün sonra ikinci değerlendirme yapılır. Tercihen 72. ve 96. saatlerde tekrar değerlendirme yapılır. İlk okumada negatif olan alerjenlerin %30'unun ikinci okumada pozitifleştiği gözlenmiştir. 72. ve 96. saatlerde yapılan değerlendirmeler irritan reaksiyonun alerjik reaksiyondan ayrımını ve geç oluşan reaksiyonların saptanmasını sağlar. Özellikle kortikosteroidler, neomisin, parafenilendiamin ve altın gibi geç reaksiyon oluşturan alerjenlerle yapılan testlerde 4 ve 7. günlerde tekrar değerlendirme yapılmalıdır (3).

Yama testinin yorumlanması zordur. Bazen irritan reaksiyonlar gerçek alerjik yanıtla karışabilir. Bu durumda irritan alerjenlerin bilinmesi ya da reaksiyonların zaman sürecindeki değişimi (kreşendo yanıt) yardımcı olabilir (75). İlk 48 saatte pozitif olan ve daha sonraki değerlendirmelerde gerileyen reaksiyonlar genellikle irritan olarak kabul edilmelidir. Reaksiyonun uygulanan alanın dışına yayılması alerjik, sınırlı kalması ise irritan reaksiyon olduğunu düşündürmelidir. Ayrıca; ince kırışiklılar, infiltrasyonun eşlik etmediği eritem, hiperpigmentasyon, foliküler yerleşimli papüller, foliküler erozyonlar, püstül, vezikül, bül veya nekroz da irritan reaksiyonlarda görülebilir (3). Bazı durumlarda emin olmak için özellikle yeni alerjenlerle yapılan testlerde seri halinde dilusyonlar gerekebilir (75).

Yanlış negatif sonuçlar sırt dışında başka bölgelere test uygulandığında ortaya çıkabilir (75). Ayrıca alerjenin yetersiz penetrasyonu, düşük konsantrasyon, alerjenin taşıyıcıdan salınmaması veya kurutma kağıdında kurumaması, yetersiz oklüzyon, yama testinin kısa süre temas etmesi veya bantların açılması, geç okumanın yapılmaması (kortikosteroidler, neomisin, parafenilendiamin, altın, formaldehit, quaterniyum-15, merkaptobenzotiyazol, mercapto karışımı 72 ve 96. saatte tekrar değerlendirilmeli), kişinin kullandığı topikal veya sistemik tedaviler (kortikosteroid, immünomodülatör tedaviler, X-Ray, UV), birleşik alerji (ticari

olarak hazırlanmış ürünün kendisine pozitif reaksiyon oluşmasına rağmen ürünü oluşturan maddelerin her birine negatif yama testi reaksiyonu görülmesidir, genellikle kozmetik krem veya topikal ilaçlarla yapılan yama testinde karşılaşılan bir durumdur) yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (3).

Yalancı pozitif reaksiyon kontakt duyarlanma olmamasına rağmen yama testi sonucunun pozitif olmasıdır. Sebepler arasında; alerjen konsantrasyonunun yüksek olması, saf olmayan veya kontamine test materyali kullanılması, taşıyıcının irritan olması, uygulanan alerjen miktarının fazla olması, alerjenin taşıyıcı içinde homojen dağılmaması, test alanında aktif dermatit varlığı, yaygın AKD varlığı, çapraz reaksiyon veren alerjenlerin yan yana uygulanması, bantların çok sıkı yapıştırılması, yapıştırıcı bantlara bağlı reaksiyon, solid test materyallerinin, mobilya veya giysilerin baskı oluşturması, artefakt dermatiti olarak sayılabilir. Ayrıca metal alerjenler irritan püstüler reaksiyona neden olabilirler. Kobaltın foliküllerde birikmesi nedeniyle oluşan serpilmiş kırmızıbiber görünümü yanlış pozitif reaksiyon olarak değerlendirilmemelidir. Alüminyuma bağlı kontakt alerji son derece nadirdir. Fakat polen alerjisi nedeniyle intradermal test uygulanan kişilerde alüminyum duyarlanması oluşabilir (3).

Kızgın deri sendromu (angry back): Uyarılmış deri sendromu (excited skin syndrome) olarak da bilinmektedir. Bazıları yalancı pozitif olan 5'den fazla pozitif yama testi reaksiyonu görülmesidir. Özellikle aktif dermatiti olan olgularda derinin hiperreaktivitesine bağlı olarak oluşmaktadır. Şiddetli pozitif reaksiyonlar diğer test alanlarını etkileyerek (artmış sitokin salınımı sonucu) yalancı pozitifliklerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu olgularda dermatit iyileştikten sonra yama testinin uygulanması daha doğrudur (3).

Tablo 2: Uluslararası Kontakt Dermatit Araştırma Grubu'nun yama testi değerlendirme ölçütü

Derecelendirme	Anlamı	Değerlendirme
-	Negatif reaksiyon	Reaksiyon yok
-/+	Şüpheli reaksiyon	Hafif eritem, inflamasyon yok
+	Hafif reaksiyon	Eritem, hafif infiltrasyon, papüller
++	Şiddetli reaksiyon	Eritem, infiltrasyon, papüller, veziküller
+++	Çok şiddetli reaksiyon	Yoğun eritem, birleşmiş veziküller, bül
IR	İrritan reaksiyon	

2.2.9. Yama testinin yan etkileri

Yama testi ile aktif duyarlanma: En önemli yan etki olarak görülmektedir. Test yapılan bölgede uygulamadan 10 gün sonra gelişen bir alevlenme ile kendini gösterir. Daha sonra tekrarlanan yama testi ile 2 ile 4. günlerde pozitif reaksiyon oluşmasıdır. Bu reaksiyonun var olan reaksiyonun geç ortaya çıkışı mı, yoksa yeni oluşan bir duyarlanma mı olduğunu anlayabilmek zordur. Standardize edilmiş alerjenlerin duyarlanmaya yol açma olasılığı çok düşüktür. Fakat parafenildiamin, izo- tiyazolin veya akrilatlar aktif duyarlanmaya neden olabilirler. Son araştırmalarda White ve arkadaşları koku karışımı-I ile aktif duyarlanma olabileceğini bildirmişlerdir. Hastaların kendi getirdikleri ürünler ile yapılan yama testlerinde duyarlanma riski daha yüksektir.

İrritasyon: En sık gözlenen yan etki irritasyondur. İrritan reaksiyon bir yan etki olarak kabul edilmelidir. Standart seride hazırlanan alerjen konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı oluşabilir. Özellikle hastaların kendi getirdikleri ürünler ile

yapılan yama testlerinde uygun dilusyonun hazırlanmaması ya da asit alkalilerin tamponlanmamasına bağlı olarak oluşabilir. Klinik tablo infiltrasyonun eşlik etmediği eritem, hiperpigmentasyon, foliküler yerleşimli papüller, foliküler erozyonlar, püstül, vezikül, bül ve ya nekroz şeklinde olabilir. Lezyonlar genellikle keskin sınırlıdır ve test yapılan alanın dışına taşmazlar. Kimyasal sıvılar ile yapılan testlerde kimyasal yanık riskinin de yüksek olduğu unutulmamalıdır.

Kenar etkisi (edge effect): İrritan sıvı maddenin çanağın kenarında birikmesi sonucu kenarlarda orta kısımdan daha yoğun bir reaksiyon olmasıdır. Kortikosteroidlerle uygulanan yama testinde orta kısımdaki yüksek kortikosteroid konsantrasyonu reaksiyonun oluşmasını engellerken, kenarlarda azalan konsantrasyon nedeniyle ekzematöz bir reaksiyon oluşur.

Kontakt ürtiker: Özellikle hastaların getirdikleri ürünler ve lateks ile oluşur. Standart yama serisinde bulunan peru balsamı ve penisilin ile bu tip reaksiyonlar oluşabilmektedir. Yama testi uygulandıktan birkaç dakika sonra kaşıntıdan şikayet eden hastalarda kontakt ürtiker düşünülmelidir.

Pozitif yama testi reaksiyonu sonrası AKD’de geçici bir alevlenme, anaflaktik veya anflaktoid reaksiyon (özellikle penisilin ve lateks ile), materyallerin giysilere sızması, solid materyallerle yapılan testlerde basınca bağlı dermografizm, hiperpigmentasyon, depigmentasyon, folikülit ve ciddi iritan reaksiyonlardan sonra skatris oluşumu yama testinin diğer görülebilen yan etkileridir (3).

2.2.10. Test sonucunun klinik anlamlılığı

Yapılan yama testi sonucunda pozitif saptanan alerjenin o andaki klinik tablonun nedeni olup olmadığının saptanması gerekir. Pozitif yama reaksiyonu dermatitten sorumlu olan alerjenin bulunduğu anlamına gelmez. Klinik olarak kontakt alerji ile ilişkisiz pozitif reaksiyonlar duyarlanma olarak kabul edilmelidir. Tespit edilen negatif reaksiyonlar kontakt alerjiyi dışlamaz. Yama testine en sık karşılaşılan alerjenlerden oluşmuş standart bir seri ile başlamak en doğrusudur. Standart seri ile yeterli sonuç

alınamayan olgularda mesleğe ve klinik tabloya göre diğerk özel yama testi serilerine (dental, kozmetik, ilaç, boya, gıda, lastik vb.) geçilebilir. Standart seriler dışında, kişilerin kendi getirdikleri ürünlerin de dikkate alınması gerekmektedir. AKD oluşumunda tek bir duyarlandırıcı sorumlu olmayabilir. Dermatit oluşan bölgeye duyarlandırıcının teması, lezyonun lokalizasyonu, mesleki faktörler ve kullanılan ürünlerin içerikleri hakkında detaylı bilgi toplanmalıdır. Klinik olarak kontakt alerjiye neden olan kozmetik ürünlerin test konsantrasyonu daha düşük olabilir. Bu olgularda kullanım testi (use test) veya yinelenen açık uygulama testi (Repeated Open Application Test: ROAT) uygulanarak sonuca varılabilir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'ne Eylül 2012 – Mart 2014 tarihleri arasında başvuran 67 kadın 33 erkek toplam 100 oral mukoza lezyonu olan hastaya dental seri yama testi uygulandı ve sonuçları değerlendirildi. Oral mukoza lezyonunun tanısı anamnez, dermatolojik muayene ve histopatolojik değerlendirme verilerine göre konuldu. Hastalara mukozaya temas eden materyalin çeşidi ve ne kadar zamandır olduğu soruldu. Bunun dışında hastanın sigara ve sigara ağızlığı kullanıp kullanmadığı, sakız çiğneme ve yanak ısırma alışkanlıkları, hobileri ve oral mukozadaki lezyonun süresi sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, hastaların 18 yaş ve üzerinde olması, gebe ve laktasyon döneminde olmaması, test uygulanacak deri yüzeyine en az 1 haftadır topikal kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörleri uygulanmamış olması, en az 2 haftadır sistemik steroid kullanmıyor olması, yama testi yapılacak alanın en az 1 haftadır solar radyasyondan korunmuş olması idi. Ayrıca aşırı bronzlaşmış kişilerde 4 hafta aradan sonra yama testi uygulandı.

Hücrel immunitiyi bozan sistemik hastalığı olanlar, gebe veya laktasyon dönemindeki hastalar araştırmaya dahil edilmedi. Test uygulanacak deri yüzeyine topikal kortikosteroid veya kalsinörin inhibitörleri uygulamış olan hastalar, immünsüpresif ve sitostatik ilaçlar, sistemik steroid, kalsiyum kanal blokörü, amilorid, pentoksifilin, pentamidin, klonidin, spiperon, N-asetilsistein ve flavonoid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Azelastin ve loratadin kullanan hastalar yama testi cevabını baskılayacağı için çalışmaya alınmadı. Bunun dışındaki antihistaminikleri kullanan hastalar, kaşıntıları yoksa ilaçları kesildikten 2 hafta sonra çalışmaya alındı.

Olgulara yama testi olarak ICDRG'nin önerdiği konsantrasyon ve taşıyıcılarda hazırlanan 30 maddelik dental seri yama testi (Dental Screening DS-100, ©Chemotechnique Diagnostics, İsviçre) kullanıldı.

Tablo 3'de Dental Seri yama testinde bulunan maddeler ve konsantrasyonları görülmektedir.

Tablo 3: Dental Seri yama testinde bulunan maddeler ve konsantrasyonları

Alerjen	% Taşıyıcı
1. Metil Metakrilat	2.0 pet.*
2. Trietilen glikol dimetakrilat	2.0 pet.
3. Üretan dimetakrilat	2.0 pet.
4. Etilenglikol dimetakrilat	2.0 pet.
5. Bisfenol A gliserolat dimetakrilat (BIS-GMA)	2.0 pet.
6. N,N-dimetil-4-toludin	5.0 pet.
7. BENZOFENON-3	10.0 pet.
8. 1,4-Butanedioldimetakrilat	2.0 pet.
9. Bisfenol A dimetakrilat (BIS-MA)	2.0 pet.
10. Potasyum dikromat	0.5 pet.
11. Cıva	0.5 pet.
12. Kobalt(II)klorid heksahidrat	1.0 pet.
13. 2-Hidroksietilmetakrilat	2.0 pet.
14. Altın(I)sodyum tiyosülfat dihidrat	2.0 pet.
15. Nikelsülfat heksahidrat	5.0 pet.
16. ÖJENOL	2.0 pet.
17. KOLOFONİ	20.0 pet.
18. N-Etil-p-toluensülfonamid	0.1 pet.
19. FORMALDEHİT	1.0 su
20. 4-Toluidietanolamin	2.0 pet.
21. Bakır sülfat	2.0 pet.
22. Metilhidrokinon	1.0 pet.
23. Palladyum klorid	2.0 pet.
24. Aluminyumklorid heksahidrat	2.0 pet.
25. Çamparakinon	1.0 pet.
26. N,N-Dimetilaminoetil metakrilat	0.2 pet.
27. 1,6-Heksandiol diakrilat	0.1 pet.
28. DROMETRİZOL	1.0 pet.
29. Tetrahidrofurfuril metakrilat	2.0 pet.
30. Kalay	50.0 pet.

*pet.= Petrolatum (Vazelin)

Yama testi sırt bölgesine ve kılsız deri yüzeyine uygulandı. Test öncesinde kıllı deri alanı tercihen bir tıraş makinesi ile temizlendi. Tıraş bıçağı ile yapılan epilasyonlardan 1-2 gün sonra test uygulandı. Test yapılmadan önce olguların sırt derisi %70'lik alkol solüsyonu ile temizlenip kuruması beklendi. Test odacığı olarak IQ chambers kullanıldı. IQ chambers plastikten yapılmış hipoalerjenik flaster üzerine yerleştirilmiş 5'erli iki sıra halinde 10 odacık şeklindeydi. Vazelin içerisinde çözündürülerek 5ml'lik polipropilen şırıngalar içinde buzdolabında yatay şekilde saklanan alerjenler haznelere (IQ chamber odacıkları) doğrudan 5 mm uzunluğunda (çanağın yarısını kaplayacak şekilde) olacak şekilde yerleştirilirken, sıvı alerjenler dijital pipet yardımı ile veya 1-2 damla olacak şekilde hazne içindeki kurutma kağıdına endirilerek uygulandı Taşıyıcı hızla buharlaşabileceği için sıvı alerjenler en son yerleştirildi. Daha sonra hazırlanan alerjen şeritleri sırt bölgesine hava boşlukları kalmayacak şekilde aşağıdan yukarıya doğru alerjik olmayan bantlarla yapıştırıldı. Sıcak havalarda test maddelerinin yerinden çıkmasını engellemek için ek olarak hipoalerjenik flasterlerle test üniteleri dışarıdan desteklendi. Olgular banyo yapmamaları, aşırı terlemeye neden olacak aktivitelerden kaçınmaları ve güneşten uzak durmaları, test uygulanan alanı kaşımamaları, uzun süre sırt üstü yatmamaları, flasterleri açmamaları ve testin yanlış değerlendirilmesine neden olacak ilaçları kullanmamaları konusunda uyarıldı.

Dental seri yama testi ICDRG'nin önerdiği şekilde 48 saat sonra açıldı ve mekanik irritasyonun gerilemesi için 15-30 dakika bekledikten sonra ilk okuma gerçekleştirildi. Bantlar uzaklaştırılırken yerleri bir kalemle işaretlendi. İlk okumada negatif olan alerjenlerin %30'unun ikinci okumada pozitifleştiği gözlenmiştir, bu nedenle geç oluşan reaksiyonların saptanması için 72 ve 96. saatte ikinci ve üçüncü değerlendirme yapıldı. 72. ve 96. saatte yapılan değerlendirmeler ayrıca irritan reaksiyonun alerjik reaksiyondan ayırımını yapmakta faydalı olmuştur. Sonuçlar ICDRG'nin önerdiği yama testi değerlendirme sistemine göre skorlandı.

Test alanında kaşıntılı, infiltratif, eritematöz papüller, veziküler lezyonların varlığı ve bu lezyonların test alanı dışına taşması allerjik reaksiyon lehine; test alanında kaşıntı olmaması, ince kırışıklıklar, infiltrasyonun eşlik etmediği sınırlı eritem, tek tek foliküler papül, foliküler erozyon ve püstüllerin varlığı, kenar efekti,

bül, nekroz ve peteşi olması irritan reaksiyon lehine kabul edildi. İritan reaksiyonlar değerlendirmeye alınmadı.

Herhangi bir maddeye karşı en az 1+ reaksiyon saptanması durumunda yama testi pozitif olarak değerlendirildi.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda pozitif reaksiyon veren alerjenleri içeren maddelerin listesi hastaya verildi. Hastanın oral mukozaya temas eden materyali bu alerjenleri içeriyorsa değiştirmesi tavsiye edildi. Hastalara test bölgelerinde daha sonraki günlerde oluşan veya uzun süre devam eden bir reaksiyon varlığında tekrar gelmeleri söylendi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme ©SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 19.0 (©SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arası farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Değerlendirmeye alınan toplam 100 olgunun 33'ü (%33) erkek 67'si (%67) kadın idi. Olguların yaşları 19 - 79 arasında olup ortalama 47.4 ± 14.5 olarak saptandı. Erkeklerin yaş ortalaması 43.6 ± 15.8 , kadınların yaş ortalaması 49.2 ± 13.5 olarak belirlendi. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.062$). Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri Tablo 4'da özetlenmiştir.

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri

Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Yaş ortalaması \pm SP
Kadın	67	67	49.2 ± 13.5
Erkek	33	33	43.6 ± 15.8

Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun 17'si (%17) sigara ve 1'i (%1) sigara ağızlığı kullanıyordu. Hasta grubunun 18'inin (%18) sakız çiğneme alışkanlığı, 19'unun (%19) yanak ısırma alışkanlığı mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun alışkanlıklarının dağılımı

Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen olguların alışkanlıklarının dağılımı

Alışkanlık	Sayı	Yüzde
Sigara		
Kullanıyor	17	17
Kullanmıyor	83	83
Sigara ağızlığı		
Kullanıyor	1	1
Kullanmıyor	99	99
Sakız çiğneme alışkanlığı		
Var	18	18
Yok	82	82
Yanak ısırma alışkanlığı		
Var	19	19
Yok	81	81

Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun 52'sinde RAS, 28'inde OLP, 14'ünde AYS, 5'inde AKS ve 1'inde lökoplaki mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun mevcut hastalıklarının dağılımı

Tablo 6'de özetlenmiştir.

Tablo 6: Çalışmaya dahil edilen 100 olgunun mevcut hastalıklarının dağılımı

Hastalık	Sayı	Yüzde
RAS	52	52
OLP	28	28
AYS	14	14
AKS	5	5
Lökoplaki	1	1

Toplam	100	100
---------------	-----	-----

Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık süreleri 1 ay ile 240 ay arasında değişmekte olup ortalama 57.5 ± 57.4 ay olarak belirlendi. Ve bu olguların oral mukozaya temas eden materyallerinin bulunma süresi 1 ay ile 360 ay arasında değişmekte olup, ortalama 85.9 ± 82.2 ay olarak belirlendi. Test uygulanan olguların tamamında oral mukoza lezyonu dental materyal yerleştirilmesinden sonra meydana gelmişti. Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık süreleri ve oral mukozaya temas eden materyallerinin bulunma sürelerinin dağılımı Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen olguların hastalık süreleri ve oral mukozaya temas eden materyallerinin bulunma sürelerinin dağılımı

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Oral mukozaya temas eden materyalin varlığının süresi (ay)	1	360	85.9 ± 82.2
Oral mukozadaki lezyonun varlığının süresi (ay)	1	240	57.5 ± 57.4

Yüz olgunun 47’sinde dolgu, 34’ünde sabit protez, 2’sinde implant ve 40’ında hareketli protez mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların oral mukozasına temas eden materyal çeşitlerinin dağılımı

Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya dahil edilen olguların oral mukozasına temas eden materyal çeşitlerinin dağılımı

Materyal	Sayı	Yüzde
Dolgu		
Var	47	47
Yok	53	53
Sabit Protez (Köprü, Kaplama)		
Var	34	34
Yok	66	66
İmplant		
Var	2	2
Yok	98	98
Hareketli Protez (Takma diş)		
Var	40	40
Yok	60	60

Amalgam dolgu siyah, kompozit dolgu beyaz görünümündedir. Çalışmamızda kompozit dolgu ve amalgam dolgusu bulunan olguların kendi dolguları içeriğinde bulunan maddelere karşı duyarlanmış olup olmadıklarını saptamak için dolgu çeşitlerini ayırdık. Olguların dolgu çeşitlerinin dağılımı Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9: Olguların dolgu çeşitlerinin dağılımı

Dolgu çeşidi	Sayı	Yüzde
Beyaz (kompozit)	19	19
Siyah (amalgam)	28	28
Toplam	47	47

Yüz hastanın 46'sında en az 1 maddeye karşı alerjik reaksiyon tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen kadınların 34'ünde (%73.9), erkeklerin 12'sinde (%26.1) en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. En az bir pozitif reaksiyon görülme sıklığı açısından cinsiyet grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.253$). En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların cinsiyete göre dağılımı Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların cinsiyete göre dağılımı

	Erkek	Kadın	Toplam	p
Reaksiyon (+) (%)	12 (26.1)	34 (73.9)	46 (100)	0.253
Reaksiyon (-) (%)	21 (38.9)	33 (61.1)	54 (100)	
Toplam	33	67	100	

En az bir alerjene pozitif reaksiyon verenlerin % 47.8'ini 18-45 yaş arasındaki olgular, % 45.7'sini 46-65 yaş arasındaki olgular, % 6.5'ini 66 yaş ve üzeri olgular oluşturmaktaydı. En az bir pozitif reaksiyon görülme sıklığı açısından yaş grupları arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0.467$). En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların yaş gruplarına göre dağılımı

	18-45 yaş	46-65 yaş	66 + yaş	Toplam	p
Reaksiyon (+) (%)	22 (47.8)	21 (45.7)	3 (6.5)	46 (100)	0.467
Reaksiyon (-) (%)	21 (38.9)	26 (48.1)	7 (13.0)	54 (100)	
Toplam	43	47	10	100	

Yüz olguya yapılan yama testinin sonuçları değerlendirildiğinde, en sık duyarlandırıcının bakır sülfat (%21.17) olduğu, bunu altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat (%16.47), kobalt (II) klorid heksahidrat (%15.29), nikel sülfat heksahidrat (%14.11), cıva (%7.05), paladyum klorid (%5.88), potasyum dikromat (%4.70), metilhidrokinon (%3.52) ve 1,6-Heksandiyol diakrilatın (%2.35) takip ettiği görüldü. En sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı

Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12: En sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı

1- Bakır sülfat (%18)
2- Altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat (%14)
3- Kobalt (II) klorid heksahidrat (%13)
4- Nikel sülfat heksahidrat (%12)
5- Cıva (%6)
6- Paladyum klorid(%5)
7- Potasyum dikromat (%4)
8- Metilhidrokinon (% 3)
9- 1,6-Heksandiyol diakrilat (%2)

Alerjik reaksiyon tespit edilen hastaların 23’ünde RAS, 11’inde OLP, 8’inde AYS ve 4’ünde AKS mevcuttu. İrritan reaksiyon 100 hastanın 18’inde tespit edildi. İrritan reaksiyon tespit edilen hastaların 11’inde RAS, 1’inde OLP, 5’inde AYS ve 1’inde lökoplaki mevcuttu.

Dental serideki 30 alerjene karşı toplam 85 pozitif reaksiyon saptandı. Bunların 42’si RAS’li 18’i OLP’lu, 16’sı AYS’lu ve 9’u AKS’li olgularda elde edilen sonuçlardı. Ayrıca RAS’da 14, OLP’da 1, AYS’da 6 ve lökoplakide 1 irritan

reaksiyon tespit edildi. Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda görülen alerjik ve irritan reaksiyonların dağılımı

Tablo 13’de özetlenmiştir.

Tablo 13: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda görülen alerjik ve irritan reaksiyonların dağılımı

Hastalık	Alerjik Reaksiyon Sayısı	İrritan Reaksiyon Sayısı
RAS	42 (23 hasta)	14 (11 hasta)
OLP	18 (11 hasta)	1 (1 hasta)
AYS	16 (8 hasta)	6 (5 hasta)
AKS	9 (4 hasta)	0
Lökoplaki	0	1 (1 hasta)
Toplam	85 (46 hasta)	22 (18 hasta)

Rekürren aftöz stomatitte bakır sülfat, OLP’da altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, AYS’de bakır sülfat, AKS’de bakır sülfat ve kobalt (II) klorid heksahidrat en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerdi. Lökoplakisi olan hastada alerjik reaksiyon tespit edilmedi. Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı

Tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı

Hastalık	En sık pozitif reaksiyon veren alerjen
RAS	Bakır sülfat

OLP	Altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat
AYS	Bakır sülfat
AKS	Bakır sülfat, kobalt (II) klorid heksahidrat
Lökoplaki	---

Rekürren aftöz stomatitde kobalt (II) klorid heksahidrat, OLP’de bakır sülfat, AYS’de nikel sülfat heksahidrat, AKS’de nikel sülfat heksahidrat, altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, kolofoni, formaldehit, metilhidrokinon ikinci en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerdi. Tablo 15’de oral mukozada mevcut olan hastalıklarda ikinci en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 15: Oral mukozada mevcut olan hastalıklarda 2. en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerin dağılımı

Hastalık	İkinci en sık pozitif reaksiyon veren alerjen
RAS	Kobalt (II) klorid heksahidrat
OLP	Bakır sülfat
AYS	Nikel sülfat heksahidrat
AKS	Nikel sülfat heksahidrat, altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, kolofoni, formaldehit, metilhidrokinon
Lökoplaki	---

Dolgusu olan hastalarda kobalt (II) klorid heksahidrat, sabit protezi olan hastalarda altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, kobalt (II) klorid heksahidrat, bakır sülfat, hareketli protezde bakır sülfat en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerdi. Dolgusu olan hastalarda bakır sülfat, sabit protezi olan hastalarda nikel sülfat heksahidrat, hareketli protezde altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat ikinci en sık pozitif reaksiyon veren alerjenlerdi. Oral mukozaya temas eden dental materyal ile alerjen ilişkisi

Tablo 16' da özetlenmiştir.

Tablo 16: Oral mukozaya temas eden dental materyal ile alerjen ilişkisi

Dental materyal	En sık pozitif reaksiyon veren alerjen	İkinci en sık pozitif reaksiyon veren alerjen
Dolgu	Kobalt (II) klorid heksahidrat	Bakır sülfat
Sabit protez (Köprü, Kaplama)	Altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, kobalt (II) klorid heksahidrat, bakır sülfat,	Nikel sülfat heksahidrat
İmplant	-	-
Hareketli protez	Bakır sülfat	Altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat

Rekürren aftöz stomatit hastalarında 31 dolgu, 11 sabit protez, 1 implant ve 15 hareketli protez bulunmaktaydı. OLP hastalarında 13 dolgu, 10 sabit protez, 1 implant ve 13 hareketli protez bulunmaktaydı. AYS'li olgularda 1 dolgu, 9 sabit protez ve 9 hareketli protez bulunmaktaydı. AKS hastalarında 1 dolgu, 3 sabit protez ve 3 hareketli protez bulunmaktaydı. AYS ve AKS tanısı olan olgularda implant yoktu. Lökoplaki hastasında 1 dolgu, 1 sabit protez bulunmaktaydı, implant ve hareketli protez yoktu. Kullanılan materyaller

Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17: Oral mukozaya temas eden materyallerin dağılımı

	Dolgu	Sabit protez (Köprü, kaplama)	İmplant	Hareketli protez
RAS	31	11	1	15
OLP	13	10	1	13
AYS	1	9	0	9
AKS	1	3	0	3
Lökoplaki	1	1	0	0

Sigara içen hastaların 10'unda en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanırken, 8'inde reaksiyon saptanmadı. Sigara içmeyen hastaların 37'sinde en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanırken 46'sında reaksiyon saptanmadı. Sigara içenlerle içmeyenler arasında pozitif ya da negatif olma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.716$).

Yanak ısırma hastaların 8'inde en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanırken, 11'inde reaksiyon saptanmadı. Yanak ısırma alışkanlığı olmayan hastaların 38'inde en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanırken, 43'ünde reaksiyon saptanmadı. Benzer şekilde yanağını ısırma ile ısırmayanlar arasında pozitif ya da negatif reaksiyon yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.902$). En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların alışkanlıklarına göre dağılımı

Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: En az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların alışkanlıklarına göre dağılımı

	Reaksiyon (+)	Reaksiyon (-)	P
Sigara içme (+)	10	8	0.716
Sigara içme (-)	37	46	
Yanak ısırma (+)	8	11	0.902
Yanak ısırma (-)	38	43	

5. TARTIŞMA

Oral mukozadaki kontakt duyarlanmanın sıklığı bilinmemekle birlikte reaksiyona sebep olan pek çok madde bildirilmiştir. Diş hekimliğinde restoratif amaçlı kullanılan malzemeler, ağız ortamında özellikle epitel ve bağ dokusu gibi canlı dokularla yakın temas halindedir ve zaman içerisinde organizma ile etkileşime girip alerjik veya toksik reaksiyonlara yol açabilmektedir (77). Aslında oral mukoza tükrükle sürekli olarak yıkandığı için duyarlandırııcılar mukozal yüzeyden temizlenir ve temas engellenir. Ayrıca mukozanın yoğun vasküler yapısı alerjenin temizlenmesini ve hızlı absorpsiyonunu sağlar (78).

Bunun yanında tükürük salgısı ile protez ve dolgu malzemelerinde kimyasal ve elektrokimyasal korozyon meydana gelir. Galvanik akımlar ve korozyon süreci dental metallere iyon ve onların bileşiklerinin salınmasına yol açar. Açığa çıkan ürünler duyarlanmada hapten görevi görür (1). Oral mukozadaki bu duyarlanma gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile olur. Bu tip reaksiyona yol açan alerjenler çoğunlukla kontakt alerjenler (özellikle metaller) ve ilaçlardır (79). Çoğu dental materyal farklı özelliklere sahip elementlerden ve moleküllerden oluşmaktadır. Bu nedenle, kullanılan materyallerin içeriklerinde bulunan elementlerin de biyolojik etkilerini bilmemiz önemlidir (77).

Oral mukoza lezyonlarına sebep olan kontakt alerjenleri 4 ana grupta toplayabiliriz. (78)

1. Dental veya ağız bakım ürünlerindeki alerjenler
2. Gıda katkı maddeleri (tatlandırıcılar- antioksidanlar)
3. Dental restorasyonda kullanılan metaller
4. Muayene eldivenlerindeki lastik kimyasallar

Tanının en önemli parçası alerjene karşı olan kontakt duyarlanmayı gösteren yama testidir (79).

Araştırmaya alınan toplam 100 olgunun 46'sında (%46) en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon elde edildi. Pozitif reaksiyon elde edilen 46 olgunun 25'inde

(%54.3) birden fazla maddeye karşı pozitif reaksiyon saptandı. Erkeklerin %36.4'ü, kadınların %50.7'si en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon verdi. Torgerson ve ark.nın yaptığı çalışmada en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanan olguların oranı %45 ile bizim çalışmamıza benzerdir (80). Yapılan başka çalışmalarda en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanan hastaların oranı %64 ve %70 ile bizim çalışmamızdan yüksek bulunmuştur (81, 82). Raap ve ark.nın yaptığı bir çalışmada en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanan hastaların oranı bizim çalışmamızdan oldukça düşüktür. 206 hastanın sadece 28 tanesinde en az bir maddeye karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır (2). Literatürde bu farklılıkların hasta seçim kriterleri, alerjenler ve test protokollerinden kaynaklanıyor olabileceği belirtilmiştir (80).

Yüz olguya yapılan yama testinin sonuçları değerlendirildiğinde, en sık duyarlandırıcının bakır sülfat (%21.17) olduğu, bunu altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat (%16.47), kobalt (II) klorid heksahidrat (%15.29), nikel sülfat heksahidrat (%14.11), cıva (%7.05), paladyum klorid (%5.88), potasyum dikromat (%4.70), metilhidrokinon (% 3.52) ve 1,6-Heksandiyol diakrilatın (%2.35) takip ettiği görüldü.

Torgerson ve ark.nın yaptığı çalışmada en sık saptanan alerjenler potasyum dikyanurat (19.6%), nikel sülfat heksahidrat (12.5%), altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat (11.6%), fregrans karışımı (9.8%), paladyum klorid (9.7%), peru balsamı (7.2%), berilyum sülfat tetrahidrat (5.4%), kobalt klorid (5.2%), 2-hidroksietil metakrilat (5.2%), ve altın kloriddir (4.3%) (80).

Raap ve ark.nın 206 hasta ile yaptığı bir çalışmada en sık saptanan alerjenler, altın sodyum tiyosülfat, paladyum klorid ve nikel sülfat (ayrı ayrı 10 hastada saptanmıştır) olup bunu amalgam amonyaklı cıva ve kobalt klorid izlemektedir (ayrı ayrı 4 hastada saptanmıştır). Amalgam-karışık metaller (bakır, kalay, çinko ve silikon) 1 hastada ve amonyum tetrakloroplatinat yine 1 hastada saptanmıştır (2).

Khamayasi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada en sık saptanan alerjenler altın sodyum tiyosülfat (%14), nikel sülfat (%13.2), cıva (%9.9), paladyum klorid (%7.4), kobalt klorid (%5) ve 2-hidroksietil metakrilattır (%5.8) (82).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların en sık saptanan ortak alerjenleri, nikel sülfat heksahidrat, altın sodyum tiyosülfat, paladyum klorid, kobalt klorid, cıva ve 2-hidroksietil metakrilattır (2, 80, 82). Bizim çalışmamızda diğer çalışmaların aksine bakır sülfat en sık saptanan alerjen olmuştur. Nikel sülfat heksahidrat, altın sodyum tiyosülfat, paladyum klorid, kobalt klorid ve cıva diğer çalışmalara benzer şekilde sık saptanan alerjenler arasında idi.

Bakır organizma için gerekli elementlerden birisidir ve gıda yoluyla günlük olarak büyük miktarlarda (mg aralığı) vücuda alınmaktadır (77). Dental materyallerde amalgamda (%2-10), paladyum alaşımlarında (%0-8), gümüş alaşımlarında (%4-10), altın alaşımlarında (%0-8), lehimlerde (%0-10) bulunmaktadır (77). Yama testinde bakır sülfat formu kullanılmaktadır. Literatürde alerji görülme sıklığının bizim çalışmamızın aksine çok nadir olduğu belirtilmiştir (77, 83). Literatürde bizim çalışmamızdaki gibi pozitif reaksiyonların klinik uyumluluğunun şüpheli olduğu ve özellikle de diğer metallere eş zamanlı duyarlanma olduğu zaman irritan ya da non-spesifik reaksiyon olduğu iddia edilmektedir (83). Karşılaştırdığımız çalışmalarda da bakır sülfat'ın düşük oranlarda olması bunu destekler gibidir (2, 80, 82). Ancak tüm bunlara karşın oral mukoza lezyonlarında bakır sülfat ile ilgili kontakt alerjiler literatürde bildirilmiştir (83, 84). Çalışmamızda bakırın klinik korelasyonu %38.8 idi. Araştırmamızda saptanan yüksek oranlardaki bakır sülfat alerjisinin tesadüfi olmadığını düşünmekteyiz.

Altın insan vücudu için gerekli bir element değildir. Dental materyallerde elektrokaplama uygulamalarında (%99.9), altın alaşımlarda (%50-80), paladyum alaşımlarda (%0-5), gümüş alaşımlarda (%0-5), kıymetli metal ve kıymetsiz metal alaşımların lehimlenmesinde kullanılır (77). Yama testi için uygun test maddeleri sodyum tiyosülfat aurat, sodyum siyano aurat, asit altın triklorit, metalik/element halindeki altın uygun alaşımlardır (77). Yapılan çalışmalarda altın alerjisi %4.8 ile %30 arasında (ortalama %13.44) saptanmıştır (1, 2, 80, 85, 86). Bizim çalışmamızda altına karşı en az bir pozitif reaksiyon veren olguların oranı benzer şekilde %14 olarak tespit edildi. Yama testi araştırmalarında altın sodyum tiyosülfata karşı yüksek oranda pozitif reaksiyon saptanması bu alerjenin önemli bir duyarlandırıcı madde olduğunu göstermektedir (1, 80, 82, 85, 86). Altın alerjisi yama testi yapılan hastalarda sıktır ve neredeyse nikel ile benzer oranlardadır. Ancak klinik korelasyon

nikelden azdır (87). Çalışmamızda altın sodyum tiyosülfata karşı en az bir pozitif reaksiyon veren 14 hastanın yalnızca 3'ünde altın içeren dental materyal saptanmıştır. Altına karşı pozitif reaksiyon verenlerin oranını yüksek bulmuş olsak da pozitif reaksiyon veren olguların klinik ile uyumlu olmaması duyarlanmayı düşündürmektedir. Başka bir çalışmada oral mukoza lezyonu olan hastalara dental seri yama testi yapılmış ve altın sodyum tiyosülfata karşı en az bir pozitif reaksiyon saptanan 28 hastanın sadece 11'i altın takı kullandığında cilt alerjisi olduğunu belirtmiştir (86). Başka birçok çalışmada da altın sodyum tiyosülfata karşı en az bir pozitif reaksiyon saptanan hastalarda klinik korelasyon oldukça düşük bulunmuştur (88, 89). Literatürde altına karşı alerji görülme sıklığının epidermiste orta seviyede olduğu, oral kavitede ise çok nadir olduğu belirtilmiştir. Test materyalleri üzerinde halen tartışmalar vardır (77). Bizim görüşümüze göre de gerçek altın alerjisi sadece bazı olgularda mevcuttur. Bu da gerçek altın alerjisini bulmak için yeni bir tanısal belirteç bulmak gerektiğini göstermektedir.

Kobalt (II) klorid heksahidrat %13 oranı ile çalışmamızda üçüncü en sık pozitif saptanan alerjendi. Literatürdeki araştırmalar kobaltın çalışmamıza benzer şekilde en sık saptanan alerjenler arasında olduğunu göstermektedir (2, 80, 82). Araştırmalarda pozitiflik oranları bizim çalışmamızla benzerdir (2, 80, 82). Çalışmamızda kobalta karşı pozitif reaksiyon veren olguların % 61.5'i kobalt alaşım içeren dental materyale sahipti. Kobalt vücut için gerekli elementlerden birisidir. Literatürde dental alaşımlara bağlı kobalt alerjisinin nadiren olduğu bildirilmiştir. Dental materyallerde kobalt krom alaşımları özellikle bölümlü protez alaşımlarda yaklaşık %60-70 oranında bulunmaktadır (77). Yama testi için kullanılan formları kobalt II klorür ve kobalt II sülfattır.

Nikel sülfat heksahidrat %12 oranı ile çalışmamızda dördüncü en sık pozitif saptanan alerjendi. Araştırmalar da nikel sülfatın çalışmamıza benzer şekilde en sık saptanan alerjenler arasında olduğunu göstermektedir (2, 80, 82). Nikel dental materyallerde nikel krom alaşımlarında, bazı lehimlerde, kobalt krom alaşımlarda çok az, ortodontik apareylerde kullanılan bazı çelik tiplerinde (V2A) ve nitinol tellerinde (Ni55Ti45) bulunur. Yama testinde nikel sülfat formunda bulunur. Nikelin alerji potansiyelinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Örneğin; giyim aksesuarları nedeniyle meydana gelen nikel alerjileri yaygındır (77). Bunun aksine,

yüksek kalitedeki dental nikel-krom alaşımlarının alerji oluşturma riski, gıdaya ya da bijuteriye bağlı alerjiden daha düşüktür (77, 90). Nikel alerjisi diğer metallere göre daha fazla görülmektedir (91, 92). Yapılan deneysel çalışmalarda nikelin keratinosit büyüme faktörü ekspresyonunun düzenlediği ve inflamatuvar sitokinleri uyarmak suretiyle epitel hücre proliferasyonunu arttırdığı bulunmuştur (93). Bu nedenle oral mukozada nikel ile bağlı hiperplastik AKS görülmektedir. Çalışmamızda bir olguda nikel ile bağlı AKS gözlemlenmiştir.

Oral mukoza lezyonu özellikle de oral liken planusu olan hastalara yapılan dental seri yama testlerinde cıva sık saptanan bir alerjendir (1, 86, 94-96). Bizim çalışmamızda cıva %6 ile beşinci sırada yer almaktadır. Dental amalgam, akışkan cıva ve toz halinde gümüş (~%22-32), kalay (~%14), bakır (~%8), ve çinko gibi diğer iz metallerin alaşımlarından bulunur. Yaklaşık 150 yıldır kullanılan amalgam halen dünyada en yaygın kullanılan dolgu materyalidir. Son zamanlarda amalgam dolgu kullanım oranları düşmektedir. Bunun sebebinin çocukluk çağı ya da genç erişkinlikteki diş çürüme oranlarının düşmesi ve daha gelişmiş dolgu materyallerinin kullanılması olarak gösterilmektedir. İsveç, Danimarka ve Almanya gibi ülkeler amalgam kullanımına kısıtlamalar getirmişlerdir. Norveç amalgam kullanımını tamamen yasaklamıştır. Amalgamın bu kadar popüler olmasının sebebi sert, uzun ömürlü ve daha ucuz olmasıdır. Genel popülasyonun %3.2'si dental amalgam ya da cıvaya karşı duyarlanmış görünmektedir (39).

Kompozit dolgu, içinde 2,2-bis (4-2-Hidroksi-3-metakriloksipropoksi) – fenil propan (BIS - GMA), üretan dimetakrilat, trietilenglikol dimetakrilat, kuvars, erimiş silika, aluminosilikat, borosilikat gibi camlar bulunan plastik karışımdır. Kompozit dolgu hazırlanma işlemleri amalgam dolgu hazırlanma işlemlerinden daha uzun sürer. Amalgamdan en az iki kat daha pahalıdır. Kompozit dolguların ağızda kalma süresi de 7-10 yıldır ki bu süre amalgamın ömrüne yakındır. Ancak çok büyük dolgulara durum amalgamın lehinedir. Kompozit dolguların avantajlarından biri estetik olmalarıdır. Ayrıca bu dolgular dişlere iyice bağlandığı için diş dokularını destekler, kırılmaları ve sıcaklık geçmesini engeller (39, 97).

Dental materyallerde paladyum alaşımlarında, altın alaşımlarında, gümüş alaşımlarında, amalgamlarda (çok nadir) ve lehimlerde kullanılmakta olan paladyum

klorid ile duyarlanmayı %5 oranında saptadık (77). Literatürdeki oranlar bizim çalışmamızdaki oranlara benzerdi (2, 80, 82). Nikel alerjisine sahip insanların çoğunlukla paladyuma karşı da alerjik olabilecekleri, aynı zamanda, paladyum alerjisi olan kişilerin de nikel karşı alerjik reaksiyon geliştirebilecekleri belirtilmektedir.

Çalışmamızda potasyum dikromat %4 oranında saptandı ve tüm alerjenler içinde yedinci sırada idi. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Koch ve ark.nın yaptığı çalışmada potasyum dikromat ile duyarlanma oranları düşük saptanmıştır (86). Potasyum dikromat krom içeren alaşımlarda ve diş protezlerinde bulunur. Çalışmamızda potasyum dikromata karşı pozitif reaksiyon veren 5 olgunun 3 tanesinde krom alaşımı içeren dental materyal bulunmakta idi.

Çalışmamızda metilhidrokinona karşı duyarlanma %3 oranında saptandı. Her ne kadar tam olarak kanıtlanamadıysa da hidrokinon karsinojenik etkilere sahip olduğu düşünülen zararlı bir maddedir. Dental materyallerde, kompozitlerde ve protezlerde bulunmaktadır. Hidrokinon inhibitör olarak rol oynar (77). Literatürde hidrokinona bağlı duyarlanma oldukça düşük oranlarda saptanmıştır (1).

Çalışmamızda dokuzuncu sıklıkta saptanan alerjen %2 oranı ile 1,6-Heksandiyol diakrilat'dır. Literatürde de 1,6- Heksandiyol diakrilat duyarlılığı nadirdir (98). Goon ve ark.nın akrilat ve metakrilat serileri ile yaptığı bir çalışmada 1632 hastanın 48 tanesinde en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmış ve 1,6- Heksandiyol diakrilatın en az bir alerjene pozitif reaksiyon verenlerin içindeki oranı %8.3 olarak bildirilmiştir (99).

Oral mukoza hastalıkları ve oral alerji ile ilgili yapılan önceki çalışmalara benzer şekilde yama testi uygulanan hastaların çoğunluğunu orta yaşlı bayanların oluşturduğu görülmektedir (%31) (80, 100, 101). Diğer yaş ve cinsiyet grupları ile karşılaştırıldığında neden bu yaştaki bayanların daha çok oral hastalıkla doktora başvurduğu ya da tanısız süreçte neden daha çok yama testi yapıldığı açık değildir. Bu yaş grubunda dolgu, sabit ve hareketli protez, implant gibi dental materyallerin kullanılmasının oral duyarlanmanın sebebi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda RAS'li 52 hastanın 23'ünde (%48.0) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. En sık saptanan alerjenler bakır sülfat ve kobalt (II) klorid heksahidrat idi. Torgerson ve ark.nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza zıt olarak RAS'li hasta grubu 3 hasta ile en az hasta grubudur ve kontakt duyarlanma %33.3 (sadece 1 hasta) oranında vanilyaya karşı saptanmıştır (80). Khamayası ve ark.nın yaptığı bir çalışmada RAS'li hasta grubu yine bizim çalışmamıza zıt olarak %5 ile en az hasta grubudur ve tek pozitif saptanan alerjen 2-Hidroksietil metakrilat olmuştur (82). RAS'ı olan hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise en çok kontakt alerjinin gıda katkı maddelerine karşı olduğu saptanmıştır (100). Bu hastalıkta yapılan çalışmalar küçük hasta gruplarına aittir ve sık olduğunu söyleyebileceğimiz bir alerjen yoktur. Bu nedenle büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Oral liken planusu olan 28 hastanın 11'inde (%39.2) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. En sık pozitif saptanan alerjen %26.6 ile altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat'dı. Cıva ise %13.3 oranı ile üçüncü en sık pozitif saptanan alerjenlerden biri idi. Ditrichova ve ark.nın yaptığı çalışmada OLP'si olan 25 hastaya dental ve standart seri yama testi yapılmış, 15 (%60) hastada en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon tespit edilmiştir (1). En fazla pozitif reaksiyon cıva ve amalgama (%19.3) karşı saptanmıştır (1). İkinci sıklıkta %12.9 oranında nikel sülfat, altın ise %6.4 oranında saptanmıştır (1). Raap ve ark.nın OLP'si olan 49 hasta ile yaptığı çalışmada en az bir alerjene pozitif reaksiyon veren hasta sayısı 9 olarak belirlenmiştir ve bu 9 hastanın 7'sinde klinik korelasyon bulunmuştur (2). En sık saptanan alerjen paladyum kloriddir (4 hasta) (2). Bunu altın sodyum tiyosülfat (2 hasta) ve nikel sülfat (2 hasta) takip etmektedir (2). Yiannias ve ark.nın yaptığı bir çalışmada OLP'si olan hastalara standard, preservatif, dental - hijyen, stomatit, ve metal serileri ile yama testi yapılmıştır ve en az bir alerjene pozitif reaksiyon veren olguların oranı %54 (46 hastanın 25'inde) olarak saptanmıştır (102). En sık saptanan alerjenler altın sodyum tiyosülfat ve potasyum dikyanurat gibi altın deriveleridir (102). Khamayasi ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 17 OLP hastasının 6'sında en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır (82). En sık saptanan alerjen bizim çalışmamıza benzer şekilde altın sodyum tiyosülfat ve ikinci en sık saptanan alerjenler cıva ve nikel sülfatdır (82). Premalign bir hastalık olan liken planusta

kontakt duyarlanma oldukça yüksektir. En sık saptanan alerjenler arasında nikel sülfat heksahidrat, altın sodyum tiyosülfat, paladyum klorid ve cıva vardır (39). Bu alerjenlere karşı duyarlanma oranları çalışmamız ile benzerdir.

Araştırmamızda AYS'si olan 14 hastanın 8'inde (%57.1) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. AYS'de en sık saptanan alerjen bakır sülfat, ikinci sıklıkta saptanan alerjen ise nikel sülfat heksahidrat idi. R. Marino ve ark.nın yaptığı çalışmada AYS bulunan 124 hastaya yama testi uygulanmış ve 16 hastada (%13) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon elde edilmiştir (103). En sık saptanan alerjen nikel sülfat (%31.2) olarak bildirilmiştir (103). İkinci sırada ise 4 hasta ile palladium'a karşı pozitif reaksiyon gözlenmiştir (103). 16 hastanın 14'ünde temas eden alerjenin uzaklaştırılması ile semptomlarda gerileme olmuştur (103). Lamey ve ark intermittant yanması olan (tip 3 AYS'lu) 33 hastanın %65'inde yama testini pozitif olarak değerlendirmişlerdir (104). Bu hastaların 10'unda temas eden alerjenin eliminasyonu ile semptomlar düzelmiş ve intermittant yanması olan hastalarda yama testinin anlamlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Torgerson ve ark.nın yaptığı bir çalışmada AYS ile kontakt alerji arasındaki ilişki doğrulanmamıştır (80). Bu çalışmada AYS'nda en az bir pozitif reaksiyon saptanan hasta oranı %42.1 ve klinik uyum %57.4 bulunmuştur (80). En sık saptanan alerjen %16.4 ile potasyum dikyanurat, ikinci sırada %12.3 ile nikel sülfat heksahidrat olarak bildirilmiştir (80). Khamayasi ve ark.nın yaptıkları çalışmada AYS'u olan hastalarda en sık pozitif reaksiyon veren alerjenler olarak nikel sülfat ve cıvayı saptamışlardır (82). AYS'nda kontakt duyarlılık tartışmalıdır. Bazı çalışmalar dental materyaller ve katkı gıdalarına karşı alerjinin yüksek oranda olduğunu öne sürmekte ancak diğerleri bu bulguları inkar etmektedirler (103, 105-107). Bu çalışmaların çoğu küçük hasta gruplarından oluşmaktadır. AYS'de en sık saptanan alerjenler nikel sülfat, paladyum, cıva ve potasyum dikyanorattır (80, 82, 103, 104). Bu çalışmaların bizim çalışmamızla ortak yönü nikel sülfatın bizim çalışmamızda da yüksek oranda pozitif reaksiyon vermiş olmasıdır. Ancak çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak bakır sülfat yüksek oranda pozitif bulunmuştur ve duyarlanmaya en sık neden olan alerjen olduğu görülmüştür. Ağız yanması sendromu olan hasta grubumuzda amalgam dolgu sayısı çoktu. Bakır sülfatın da amalgam dolgu içinde bulunması AYS'de olası bir

duyarlanmayı destekleyebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bu hastaların bir kısmında amalgam dolgunun değiştirilmesi ile semptomlarda gerileme gözlenmiştir.

Alerjik kontakt stomatiti olan 5 hastanın 4'ünde (%80) en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptandı. En sık saptanan alerjenler bakır sülfat ve kobalt (II) klorid heksahidrat idi. İkinci olarak ise nikel sülfat heksahidrat, altın (I) sodyum tiyosülfat dihidrat, kolofoni, formaldehit, metilhidrokinon eşit sıklıkta saptandı. AKS'si olan hastaların oral kavitesinde dental materyal olarak dolgu, sabit protez ve hareketli protez vardı. Hastaların dental materyallerinin değiştirilmesi ile semptomların gerilediği gözlemlendi. Cıva nikel, altın, kobalt, berilyum ve paladyum AKS'ye en sık yol açan metallerdir (108). Dental yapıştırıcılar grubunda yer alan akrilik monomerler, epoksi resin ve sertleştiriciler de mukozada alerjik reaksiyona sebep olurlar (78). Metilhidrokinon akrilik monomer serisinde inhibitör ve ya stabilizatör olarak kullanılmaktadır (78). Su ve ark.nın yaptığı bir çalışmada AKS olan 2 hastada metilhidrokinona, 3 hastada bakır sülfata, 3 hastada altın sodyum tiyosülfata karşı ve 1 hastada ise bazı gargaralarda var olan ögenole karşı pozitif reaksiyon geliştiği bildirilmiştir (78). Bizim serimizde testi negatif olan 1 hastaya dental restorasyonda kullanılan metaller dışındaki oral mukoza serileri ile test tekrarlandığında, bu serilerdeki en az bir alerjene karşı pozitif reaksiyon saptanabileceği akıldan çıkartılmamalıdır. Ayrıca AKS olan olgularımızda yama testi pozitif olan hasta oranının %80 gibi yüksek bulunması, olgu sayısı azlığına bağlanabilir. Ancak olgularımızda sorumlu alerjen bulunduğu dental materyalin çıkartılması ile lezyonların gerilemesi, kontakt duyarlanmayı şiddetle desteklemektedir.

Lökoplakisi olan bir hastamızda kontakt duyarlanma saptanmamış olsa da bu sonuç lökoplakide kontakt duyarlanma olmayacağını gösteremez. Tek bir hasta kontakt duyarlanma saptanmasında kriter olamaz. Hougeir ve ark.nın yaptığı bir çalışmada oral skuamoz hücreli karsinomu olan hasta grubuna metal serisi ile yama testi yapılmış ve pozitiflik oranı %91 bulunmuş (95). Bu bize malign ve premalign lezyonlarda dental materyal sorgulaması ve uygun yama testi yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Sigara içen hastalarda epitelde hiperkeratoz ve parakeratoza bağlı kalınlaşma olması nedeni ile alerjenlerin penetrasyonunun daha az olduğu ve duyarlanma

oranlarının düştüğü varsayılmaktadır. Yanak ısırın hastalarda ise epitel erozyonu nedeni ile alerjenlerin penetrasyonu kolaylaştığı için duyarlanma artmaktadır. Ancak hasta grubumuzda sigara içenlerle içmeyenler arasında pozitif ya da negatif reaksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.716$). Benzer şekilde yanağını ısırınlarla ısırınmayanlar arasında yama testi sonuçları bakımından anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p=0.902$). Sonuçlarımız sigara ve yanak ısırmanın duyarlanmayı etkilemediği kanaatini doğurmuştur.

Hasta grubunda metil metakrilat, trietilenglikol dimetakrilat, üretan dimetakrilat, etilenglikol dimetakrilat, 2,2-bis (4-2-hidroksi-3-metakriloksipropoksi) – fenil propan (BIS - GMA), N,N-Dimetil-4-toluidin, 2-hidroksi-4-metoksibenzofenon, 1,4-butanedioldimetakrilat, 2,2-bis (4-metakriloksi) fenil propan, alüminyumklorid heksahidrat, çamparakinon, 2(2-hidroksi-5-metil-fenil)benzotriazol (Tinuvin P), tetrahidrofurfuril metakrilat ile yapılan yama testi sonuçları negatifti. Çalışmamızda reaksiyon saptanmayan akrilatlar ile yapılan başka çalışmalarda pozitif reaksiyon oranları yüksek saptanmıştır (99, 109). Ancak çalışmamıza benzer şekilde üretan dimetakrilat negatif olarak saptanmıştır (99, 109). Literatürde alüminyum ve çamparakinonda çalışmamızla uyumlu şekilde oldukça düşük oranlarda pozitif saptanmıştır (80, 102). Özellikle hiç reaksiyon vermeyen alerjenlerin standart dental seri içindeki varlığının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği kanaatindeyiz. Çünkü bu alerjenlerle test yapıldığında gereksiz duyarlanma riski yanında ekonomik zarara ve zaman kaybına yol açacağı görüşünderiz. Ayrıca yama testinin oluşabilecek yan etkilerine hastanın maruz bırakılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Batı Karadeniz bölgesinde oral mukoza lezyonu olan 100 hastadan oluşan hasta grubunu incelediğimiz zaman hastaların 46'sının en az bir alerjen ile reaksiyon verdiğini saptadık. Bu da çalışmanın başında öngördüğümüz üzere oral mukoza lezyonlarında kontakt duyarlılığın oldukça yüksek oranda olduğunu göstermektedir. Hastaların bir kısmında pozitif reaksiyon saptanan alerjenleri içeren dental materyallerin değiştirilmesiyle şikayetlerin azaldığını gözlemledik. Bu durum dental materyal içeriğinde bulunan duyarlandırıcıların oral mukoza lezyonlarının etyolojisinde düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Ayrıca araştırmamızın dental seri yama testinde oldukça az rastlanan ya da hiç pozitiflik göstermeyen alerjenlerin dental seri yama testinde yer alıp almaması yönündeki araştırmalara ışık tutacağını düşünüyoruz.

Oral mukoza lezyonu olan hastalarda kontakt duyarlılık ve duyarlılığa sebep olan alerjenlerin elimine edilmesi ile semptomlarda remisyona sağlanacağı göz önünde bulundurulmalıdır. Oral lezyon ile başvuran olgularda dental materyal ve alerjen taraması yapılmalıdır. Şüpheli olgularda yama testi yapılmalıdır. Pozitif çıkan olgularda hastanın kullandığı dental materyal ile klinik uyum aranmalıdır. Klinik korelasyon mevcut ise oral materyal değişimi önerilmelidir. Alerjiden uzaklaşmak tedavinin ilk basamağı olacaktır.

Oral mukoza lezyonu ile başvuran hastalarda standart dental seri dışında oral duyarlanmaya sebep olacak diğer alerjenleri de kapsayan serilerle (ağız bakım ürünlerindeki alerjenler, gıda katkı maddeleri (tatlandırıcılar - antioksidanlar), muayene eldivenlerindeki lastik kimyasalları) daha geniş testler yapılması gerekebilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı kısmı Batı Karadeniz bölgesi ile sınırlı olan bir araştırma olması idi. Sonuç olarak oral mukoza lezyonlarında kontakt duyarlılığı daha iyi değerlendirmek için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ditrichova D, Kapralova S, Tichy M, Ticha V, Dobesova J, Justova E, et al. Oral lichenoid lesions and allergy to dental materials. Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia. 2007;151(2):333-9.
2. Raap U, Stiesch M, Reh H, Kapp A, Werfel T. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact dermatitis. 2009;60(6):339-43.
3. Koca R. Application principles and evaluation of patch (epicutaneous) test in diagnosis of allergic contact dermatitis. Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics. 2012;5(2).
4. Dirk M. Elston, Timothy G. Berger, James WD. Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji 2008. 960 p.
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors 2012. 2776 p.
6. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. The British journal of oral & maxillofacial surgery. 2008;46(3):198-206.
7. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). Clinical and experimental immunology. 1999;118(3):451-7.
8. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2003;18(10):949-62.
9. Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Kontinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2000;29(1):19-25.

10. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Critical reviews in oral biology and medicine* : an official publication of the American Association of Oral Biologists. 1998;9(3):306-21.
11. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, streptococcus sanguis, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infection and immunity*. 1991;59(4):1434-41.
12. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral and maxillofacial pathology* : JOMFP. 2011;15(3):252-6.
13. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;33(3):221-34.
14. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S. Dermatolojide tedavi.2010. 1066 p.
15. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014;6(2):e168-e74.
16. Mimura MA, Hirota SK, Sugaya NN, Sanches Jr JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: an open trial. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2009;64(3):193-8.
17. Cebeci I, Gulsahi A, Kamburoglu K, Orhan BK, Kocyigit P, Elhan A, et al. Oral Lichen Planus in Turkish Patients: Prevalence and Clinical and Histopathologic Characteristics. *Turk Klin Tip Bilim*. 2009;29(5):1071-5.
18. Payeras MR, Cherubini K, Figueiredo MA, Salum FG. Oral lichen planus: Focus on etiopathogenesis. *Archives of oral biology*. 2013;58(9):1057-69.
19. Scully C, Diz Dios P. Orofacial effects of antiretroviral therapies. *Oral diseases*. 2001;7(4):205-10.

20. Manolache L, Seceleanu-Petrescu D, Benea V. Lichen planus patients and stressful events. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(4):437-41.
21. Wang Z, Yao H, Cui B, Ning G, Tang GY. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family. *Genetics and molecular research : GMR*. 2011;10(3):1427-33.
22. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2002;13(4):350-65.
23. Roopashree MR, Gondhalekar RV, Shashikanth MC, George J, Thippeswamy SH, Shukla A. Pathogenesis of oral lichen planus--a review. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2010;39(10):729-34.
24. Lukac J, Brozovic S, Vucicevic-Boras V, Mravak-Stipetic M, Malenica B, Kusic Z. Serum autoantibodies to desmogleins 1 and 3 in patients with oral lichen planus. *Croatian medical journal*. 2006;47(1):53-8.
25. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Seymour GJ. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2002;31(1):23-7.
26. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*. 2004;25(12):677-86.
27. Merry R, Belfield L, McArdle P, McLennan A, Crean S, Foey A. Oral health and pathology: a macrophage account. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 2012;50(1):2-7.
28. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes & development*. 2000;14(17):2123-33.

29. Sutinen M, Kainulainen T, Hurskainen T, Vesterlund E, Alexander JP, Overall CM, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-1 and -2) and their inhibitors (TIMP-1, -2 and -3) in oral lichen planus, dysplasia, squamous cell carcinoma and lymph node metastasis. *British journal of cancer*. 1998;77(12):2239-45.
30. Zhou XJ, Sugeran PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *Journal of cutaneous pathology*. 2001;28(2):72-82.
31. Rubaci AH, Kazancioglu HO, Olgac V, Ak G. The roles of matrix metalloproteinases-2, -7, -10 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the pathogenesis of oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2012;41(9):689-96.
32. Chen Y, Zhang W, Geng N, Tian K, Jack Windsor L. MMPs, TIMP-2, and TGF-beta1 in the cancerization of oral lichen planus. *Head & neck*. 2008;30(9):1237-45.
33. Mazzarella N, Femiano F, Gombos F, De Rosa A, Giuliano M. Matrix metalloproteinase gene expression in oral lichen planus: erosive vs. reticular forms. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2006;20(8):953-7.
34. Canto AM, Muller H, Freitas RR, Santos PS. Oral lichen planus (OLP): clinical and complementary diagnosis. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2010;85(5):669-75.
35. Ingafou M, Leao JC, Porter SR, Scully C. Oral lichen planus: a retrospective study of 690 British patients. *Oral diseases*. 2006;12(5):463-8.
36. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 1998;9(1):86-122.
37. Carrozzo M, Francia Di Celle P, Gandolfo S, Carbone M, Conrotto D, Fasano ME, et al. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients

with hepatitis C virus-associated oral lichen planus. *The British journal of dermatology*. 2001;144(4):803-8.

38. Kumaraswamy KL, Vidhya M, Rao PK, Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2012;8(2):192-8.

39. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam--a review. *Journal of biomedicine & biotechnology*. 2012;2012:589569.

40. Thornhill MH, Pemberton MN, Simmons RK, Theaker ED. Amalgam-contact hypersensitivity lesions and oral lichen planus. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003;95(3):291-9.

41. Lavanya N, Jayanthi P, Rao UK, Ranganathan K. Oral lichen planus: An update on pathogenesis and treatment. *Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP*. 2011;15(2):127-32.

42. Radwan-Oczko M. Topical application of drugs used in treatment of oral lichen planus lesions. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2013;22(6):893-8.

43. Petruzzi M, Lucchese A, Lajolo C, Campus G, Lauritano D, Serpico R. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2013;226(1):61-7.

44. Thongprasom K, Prapinjumrone C, Carrozzo M. Novel therapies for oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2013;42(10):721-7.

45. Görmez Ö, Erturan İ, Yılmaz HH. Kontakt stomatitler: Etkenleri ve klinik bulguları. *SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2011;2(1).

46. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists*. 2003;14(4):275-91.

47. Spanemberg JC, Cherubini K, de Figueiredo MA, Yurgel LS, Salum FG. Aetiology and therapeutics of burning mouth syndrome: an update. *Gerodontology*. 2012;29(2):84-9.
48. Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005;115(3):332-7.
49. Amenabar JM, Pawlowski J, Hilgert JB, Hugo FN, Bandeira D, Lhuller F, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2008;105(4):460-5.
50. Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(1):71-7.
51. Forssell H, Jaaskelainen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002;99(1-2):41-7.
52. Heckmann SM, Heckmann JG, Hilz MJ, Popp M, Marthol H, Neundorfer B, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001;90(3):281-6.
53. Jaaskelainen SK, Forssell H, Tenovuo O. Abnormalities of the blink reflex in burning mouth syndrome. *Pain*. 1997;73(3):455-60.
54. Ducasse D, Courtet P, Olie E. Burning mouth syndrome: current clinical, physiopathologic, and therapeutic data. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2013;38(5):380-90.
55. Sun A, Wu KM, Wang YP, Lin HP, Chen HM, Chiang CP. Burning mouth syndrome: a review and update. *Journal of oral pathology & medicine* : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology. 2013;42(9):649-55.
56. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Aksungur VL, Gürer MA, oğuz O. *Dermatoloji: Nobel tıp kitabevi*; 2008. 2486 p.
57. Laeijendecker R, Dekker SK, Burger PM, Mulder PG, Van Joost T, Neumann MH. Oral lichen planus and allergy to dental amalgam restorations. *Archives of dermatology*. 2004;140(12):1434-8.

58. Tosti A, Piraccini BM, Peluso AM. Contact and irritant stomatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 1997;16(4):314-9.
59. Espinoza I, Rojas R, Aranda W, Gamonal J. Prevalence of oral mucosal lesions in elderly people in Santiago, Chile. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2003;32(10):571-5.
60. Gürbüz O. Oral mukozanın kanser öncüsü lezyonları. *Türk derm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi*. 2012;46(2):86.
61. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral oncology*. 1997;33(5):291-301.
62. Tilakaratne WM, Freysdottir J, Fortune F. Orofacial granulomatosis: review on aetiology and pathogenesis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2008;37(4):191-5.
63. Lazarov A, Kidron D, Tulchinsky Z, Minkow B. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(6):1117-20.
64. Facchetti F, Signorini S, Majorana A, Manganoni MA, Sapelli P, Imberti L. Non-specific influx of T-cell receptor alpha/beta and gamma/delta lymphocytes in mucosal biopsies from a patient with orofacial granulomatosis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2000;29(10):519-22.
65. Lim SH, Stephens P, Cao QX, Coleman S, Thomas DW. Molecular analysis of T cell receptor beta variability in a patient with orofacial granulomatosis. *Gut*. 1997;40(5):683-6.
66. Freysdottir J, Zhang S, Tilakaratne WM, Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(4):439-45.

67. Rana AP. Orofacial granulomatosis: A case report with review of literature. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(3):469-74.
68. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 2003;32(4):200-5.
69. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, Scholmerich J, Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(8):873-6.
70. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dental clinics of North America*. 2005;49(1):203-21, x.
71. Lau YN, Fleming CJ, Evans AT. Intralymphatic granulomas in orofacial granulomatosis. *The American Journal of dermatopathology*. 2012;34(3):343-5.
72. Öztürkcan S, Bayraktar D. Keilitislerin Tanı ve Tedavisi Türkiye Klinikleri *J Dermatol*. 2006(16):8.
73. Falco O B, Burgdorf W, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. *Dermatology*. 3 ed: Springer-Verlag Berlin 2000. 1719 p.
74. Özkaya B, Özarmağan G. Yama testi. *Türkderm*. 1997;2(31):57-66.
75. White JM. Patch testing: what allergists should know. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2012;42(2):180-5.
76. Uçar S. Alerjik kontakt dermatitli hastalarda yapılan yama testi sonuçlarının değerlendirilmesi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2010.
77. Çömlekoğlu ME, Dündar M, Güngör MA, Aladağ A, Gökçe B. Allergy in dentistry: General terms and testing materials. *EÜ Dişhek Fak Derg*. 2008;29:67-79.
78. Su Ö, Onsun N, Özkaya DB, Arda H, Kural YB, Atılganoğlu U. Alerjik kontakt dermatit / mukoziti olan hastaların yama testi sonuçları. *Türkderm*. 2008(42):13.

79. Bakula A, Lugovic-Mihic L, Situm M, Turcin J, Sinkovic A. Contact allergy in the mouth: diversity of clinical presentations and diagnosis of common allergens relevant to dental practice. *Acta clinica Croatica*. 2011;50(4):553-61.
80. Torgerson RR, Davis MD, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS, 3rd. Contact allergy in oral disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(2):315-21.
81. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Contact allergy in patients with oral symptoms: a study of 47 patients. *American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society*. 1996;7(3):146-51.
82. Khamaysi Z, Bergman R, Weltfreund S. Positive patch test reactions to allergens of the dental series and the relation to the clinical presentations. *Contact dermatitis*. 2006;55(4):216-8.
83. Vergara G, Silvestre JF, Botella R, Albares MP, Pascual JC. Oral lichen planus and sensitization to copper sulfate. *Contact dermatitis*. 2004;50(6):374.
84. Wohrl S, Hemmer W, Focke M, Gotz M, Jarisch R. Copper allergy revisited. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(6):863-70.
85. Ahlgren C, Ahnlide I, Björkner B, Bruze M, Liedholm R, Moller H, et al. Contact allergy to gold is correlated to dental gold. *Acta dermato-venereologica*. 2002;82(1):41-4.
86. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: a clinical, allergological, and histologic study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41(3 Pt 1):422-30.
87. Moller H. Dental gold alloys and contact allergy. *Contact dermatitis*. 2002;47(2):63-6.
88. Lee AY, Eun HC, Kim HO, Moon KC, Lee CH, Kim GJ, et al. Multicenter study of the frequency of contact allergy to gold. *Contact dermatitis*. 2001;45(4):214-6.

89. Bruze M, Andersen KE. Gold--a controversial sensitizer. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Contact dermatitis. 1999;40(6):295-9.
90. Petoumenou E, Arndt M, Keilig L, Reimann S, Hoederath H, Eliades T, et al. Nickel concentration in the saliva of patients with nickel-titanium orthodontic appliances. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics. 2009;135(1):59-65.
91. Kalkwarf KL. Allergic gingival reaction to esthetic crowns. Quintessence international, dental digest. 1984;15(7):741-5.
92. Counts AL, Miller MA, Khakhria ML, Strange S. Nickel allergy associated with a transpalatal arch appliance. Journal of orofacial orthopedics = Fortschritte der Kieferorthopadie : Organ/official journal Deutsche Gesellschaft fur Kieferorthopadie. 2002;63(6):509-15.
93. Ozkaya E, Babuna G. Two cases with nickel-induced oral mucosal hyperplasia: a rare clinical form of allergic contact stomatitis? Dermatology online journal. 2011;17(3):12.
94. Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ, et al. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society. 2001;12(2):83-7.
95. Hougeir FG, Yiannias JA, Hinni ML, Hentz JG, el-Azhary RA. Oral metal contact allergy: a pilot study on the cause of oral squamous cell carcinoma. International journal of dermatology. 2006;45(3):265-71.
96. Pezelj-Ribaric S, Prpic J, Miletic I, Brumini G, Soskic MS, Anic I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2008;22(10):1163-7.
97. McCabe JF. Diş Hekimliği Maddeler Bilgisi. 7 ed1999. 182 p.

98. Morgan VA, Fewings JM. 1,6-hexanediol diacrylate: a rapid and potent sensitizer in the printing industry. *The Australasian journal of dermatology*. 2000;41(3):190-2.
99. Goon AT, Isaksson M, Zimerson E, Goh CL, Bruze M. Contact allergy to (meth)acrylates in the dental series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact dermatitis*. 2006;55(4):219-26.
100. Wray D, Rees SR, Gibson J, Forsyth A. The role of allergy in oral mucosal diseases. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2000;93(8):507-11.
101. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T. Oral mucosal diseases investigated by patch testing with a dental screening series. *Contact dermatitis*. 1996;34(4):263-7.
102. Yiannias JA, el-Azhary RA, Hand JH, Pakzad SY, Rogers RS, 3rd. Relevant contact sensitivities in patients with the diagnosis of oral lichen planus. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(2 Pt 1):177-82.
103. Marino R, Capaccio P, Pignataro L, Spadari F. Burning mouth syndrome: the role of contact hypersensitivity. *Oral diseases*. 2009;15(4):255-8.
104. Lamey PJ, Lamb AB, Hughes A, Milligan KA, Forsyth A. Type 3 burning mouth syndrome: psychological and allergic aspects. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1994;23(5):216-9.
105. Skoglund A, Egelrud T. Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. *Scandinavian journal of dental research*. 1991;99(4):320-8.
106. Helton J, Storrs F. The burning mouth syndrome: lack of a role for contact urticaria and contact dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;31(2 Pt 1):201-5.

107. Sardella A. An up-to-date view on burning mouth syndrome. *Minerva stomatologica*. 2007;56(6):327-40.
108. Laeijendecker R, van Joost T. Oral manifestations of gold allergy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1994;30(2 Pt 1):205-9.
109. Teik-Jin Goon A, Bruze M, Zimerson E, Goh CL, Isaksson M. Contact allergy to acrylates/methacrylates in the acrylate and nail acrylics series in southern Sweden: simultaneous positive patch test reaction patterns and possible screening allergens. *Contact dermatitis*. 2007;57(1):21-7.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul Onayı

EK 2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

Değerli Hastamız,

Ağız içerisinde görülen bazı hastalıklar toplumsal yaşamda ve özel hayatta bireyleri kötü yönde etkilemekte ve bireylerin yaşam kalitesini düşürmektedir. Ağız içerisinde görülen bu hastaların bir kısmı çok uzun süreler boyunca tedavi edilemeyebilir. Bunun en önemli nedenlerinden birisi de tanı koymadaki yetersizliktir. Bu tür hastalıklara neden olan etkenler çoğu zaman rutin muayeneler ve tetkiklerle saptanamamaktadır.

Amacımız ağız içinde bulunan lezyonun nedenini tespit etmeye çalışmak ve ilgili hastalığın etkin tedavisini sağlayarak yaşam kalitenizi arttırmaktır.

Bu amaçla; onayınız doğrultusunda sırt bölgenize çeşitli alerjenler içeren bantlar yapıştırılacak ve belli aralıklarla alerji geliştirip geliştirmediğiniz test edilecektir. Bu çalışma tüm aşamalarında size uygulanacak olan tüm müdahaleler sizin isteğiniz doğrultusunda gerçekleştirilecektir.

Bu çalışma kapsamında yapılacak tüm işlemler ücretsizdir. Ayrıca istediğiniz an çalışmadan ayrılmayı talep edebilirsiniz.

Sağlıklı günler dileriz.

Çalışmayı yürüten doktorlar adına

Dr. Duygu GENCER

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıkları A.D.

Araştırma görevlisi

EK 3: Yama Testi Değerlendirme Formu

Sıra no	Alerjen	48. saat	72. saat	96. saat	1. hafta
1	Methyl methacrylate				
2	Triethyleneglycol dimethacrylate				
3	Urethane dimethacrylate				
4	Ethyleneglycol dimethacrylate				
5	2,2-bis (4-2-Hydroxy-3-methacryloxypropoxy) - phenyl propane (BIS - GMA)				
6	N,N-Dimethyl-4-toluidine				
7	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone				
8	1,4-Butanedioldimethacrylate				
9	2,2-bis (4-Methacryloxy) phenyl propane				
10	Potassium dichromate				
11	Mercury				
12	Cobalt (II) chloride hexahydrate				
13	2 - Hydroxyethylmethacrylate				
14	Gold (I) sodium thiosulfate dihydrate				
15	Nickel sulfate hexahydrate				
16	Eugenol				
17	Colophony				
18	N-Ethyl-4-toluenesulfonamide				
19	Formaldehyde				
20	4-Tolyldiethanolamine				
21	Copper sulfate				
22	Methylhydroquinone				
23	Palladium chloride				
24	Aluminumchloride hexahydrate				
25	Camphoroquinone				
26	N,N-Dimethylaminoethyl methacrylate				
27	1,6-Hexandiol diacrylate				
28	2 (2-Hydroxy-5-methyl-phenyl)benzotriazol (Tinuvin P)				
29	Tetrahydrofurfuryl methacrylate				
30	Tin				